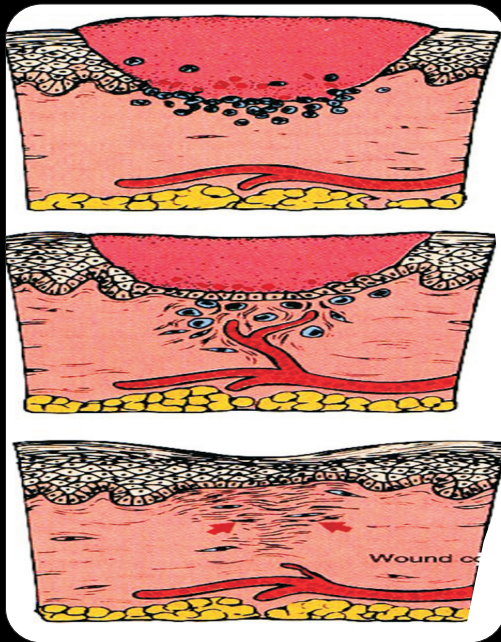




پوهنځی طب هرات

# پټالوژي عمومي



دوکتورس زهرا فروغ



۱۳۹۰

پټالوژي عمومي

General Pathology

دوکتورس زهرا فروغ



Herat Medical Faculty

AFGHANIC

Dr. Zahrah Frough

# General Pathology

Funded by:

**DAAD**

Deutscher Akademischer Austauschdienst  
German Academic Exchange Service



ISBN 978-9936-400-60-3



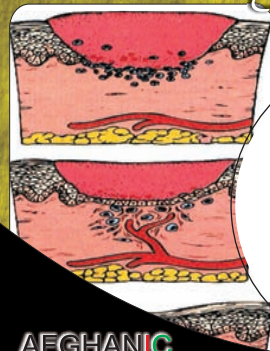
9 789936 400603 >

Printed in Afghanistan

2011

# پټالوژۍ عمومي

دوکتورس زهرا فروغ



Herat Medical Faculty  
پوهنځی طب هرات

In Dari PDF  
2011

AFGHANIC

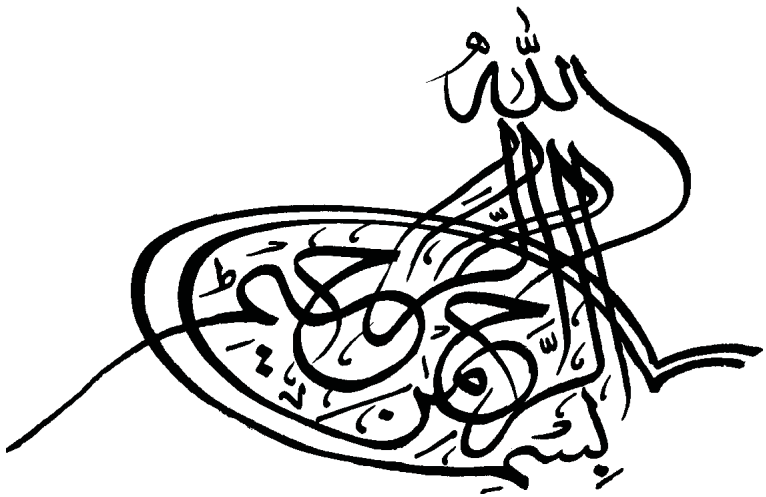
Funded by:  
**DAAD** Deutscher Akademischer Austauschdienst  
German Academic Exchange Service

## General Pathology

Dr. Zahrah Frough

Download: [www.ecampus-afghanistan.org](http://www.ecampus-afghanistan.org)











جمهوری اسلامی افغانستان  
وزارت تحصیلات عالی  
پوهنځی طب هرات  
دیپارتمنت هستوپتالوژی

# پتالوژی عمومي

مؤلف: پوهندوی دوکتورس زهرا فروغ

۱۳۹۰

پتالوژی عمومی	نام کتاب
دوکتورس زهرا فروغ	مؤلف
پوهنځی طب هرات	ناشر
www.hu.edu.af	ویب سایت
مطبعه سهر ، کابل، افغانستان	چاپ
۱۰۰۰	تعداد نشر
۱۳۹۰	سال
www.ecampus-afghanistan.org	دولود

کتاب هذا توسط انجمن همکاریهای اکادمیک آلمان (DAAD) از بودیجه دولت فدرالی آلمان تمویل شده است. امور تخنیکي و اداري کتاب توسط انجمن عمومی پرسونل طبی در کشور آلمان (DAMF e.V.) و موسسه افغانیک (Afghanic.org) انجام یافته است. مسؤلیت محتوا و نوشتن کتاب مربوط نویسنده و پوهنځی مربوطه می باشد. ارگان های کمک کننده و تطبیق کننده مسؤل نمی باشند.

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

ای اس بی ان: ISBN: 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 ستندرد 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 پوهنځی های طب

استادان گرامی و محصلین عزیز!

کمیود ونبود کتب درسی در پوهنتون های افغانستان از مشکلات عمده به شمار میرود. محصلین و استادان با مشکلات زیاد روبرو هستند، آنها اکثرا به معلومات جدید دسترسی ندارند، از کتاب ها و چپتر هایی استفاده مینماید که کهنه و در بازار به کیفیت پایین فوتوکاپی میگردد.

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

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

« برای ارتقای سطح تدریس، آموزش و آماده سازی معلومات جدید، دقیق و علمی برای محصلان، باید برای نوشتن و نشر کتب علمی به زبان دری و پشتو زمینه مساعد گردد. برای ریفرم در نصاب تعلیمی ترجمه از کتب و مجلات انگلیسی به دری و پشتو حتمی و لازمی میباشد. 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 پوهنځی طب ننگرهار (۱۳ عنوان)، کندهار (۷ عنوان) و هرات (۴ عنوان) جمع آوری و چاپ کردیم که یک نمونه آن در اختیار شما میباشد.

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

اینکه مملکت ما به دوکتوران ورزیده و مسلکی ضرورت دارد، باید به پوهنځی 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 تهیه کتب درسی با پوهنتون های کشور همکاری نماییم و دوران چپتر و لکچرنوت را خاتمه بدهیم.

**۲. تدریس با میتود جدید و وسایل پیشرفته:** در سال ۲۰۰۹ پوهنخی های طب بلخ و ننگرهار دارای یک پایه پروجیکتور بود و زیادتیر استادان به شکل تیوریکی تدریس می دادند. در جریان سال ۲۰۱۰ توانیستیم در تمام صنوف درسی پوهنخی های 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 پوهنخی های طب کشور را به پوهنتون هیدل برگ کشور جرمنی برای دوره ماستری معرفی نماییم.

**۴. ارزیابی ضروریات:** وضعیت فعلی (مشکلات موجوده و چلنجهای آینده) پوهنخی های طب باید برسی 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 پوهنخی های طب قرار داده شود.

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

**۷. شفاخانه های کدري:** هر پوهنخی طب کشور باید دارای شفاخانه کدري باشد و یا در یک شفاخانه شرایط برای ترینینگ عملی محصلین طب آماده گردند.

**۸. پلان ستراتیژیک:** بسیار مفید خواهد بود که هر پوهنخی طب در چوکات پلان ستراتیژیک پوهنتون مربوطه خود دارای یک پلان ستراتیژیک پوهنخی 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 پروجیکتورها 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 مؤسسه افغانیک (Afghanic) تشکر میکنم که در امور اداری و تخنیکی 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 متشکرم که پروسه چاپ کتب تدریسی را تشویق و حمایت نمودند.

داکتر یحیی وردگ، وزارت تحصیلات عالی

کابل، ۲۰۱۱ م، دسامبر

دفتر: ۰۷۵۶۰۱۴۶۴۰

موبایل: ۰۷۰۶۳۲۰۸۴۴

ایمیل: wardak@afghanic.org



پیشگفتار .....	۱
فصل اول .....	۱
صدمات و تطابق حجروي .....	۱
مقدمه اي بر پتالوژي .....	۱
اسباب آسيب حجروي .....	۶
ميخانيکيتهاي آسيب حجروي .....	۷
مورفولوژي آسيب حجروي .....	۱۰
انواع آسيب و نکروز حجروي .....	۱۱
آسيب ايسکيمیک و هايپوکسيک .....	۱۱
آسيب کيمياوي (توکسيک) .....	۱۲
آسيب در اثر راديکالهاي آزاد آکسيجن .....	۱۲
آسيب هاي قابل برگشت حجروي .....	۱۴
تورم حجروي (cellular swelling) .....	۱۵
تحول شحمي .....	۱۶
نکروزس (NECROSIS) .....	۱۸
انواع نکروزس .....	۲۰
اپوپتوزس (APOPTOSIS) .....	۲۳
تجمعات داخل حجروي .....	۲۶
کلسيفيکشن هاي مرضي .....	۲۹
Dystrophic Calcification .....	۲۹
کلسيفيکشن ميتاستاتيک .....	۳۰
انواع تطابق حجروي .....	۳۱

۳۱	..... (Hypertrophy) هایپر تروفی
۳۲	..... (Hyperplasia) هایپر پلازیا
۳۳	..... (Atrophy) اتروفی
۳۳	..... (Metaplasia) میتاپلازیا
۳۵	..... (CELLULAR AGING) پیری حجروی
۳۹	..... فصل دوم
۳۹	..... عمومیات در مورد التهاب
۴۰	..... (ACUTE INFLAMMATION) التهاب حاد
۴۵	..... (CELLULAR EVENTS) رویداد های حجروی
۵۲	..... (CHEMICAL MEDIATORS) واسطه های کیمیاوی التهاب
۵۶	..... میتابولیت های اراشیدونیک اسید :
۵۸	..... سیر التهابات حاد
۵۹	..... (CHRONIC INFLAMMATION) التهاب مزمن
۶۰	..... حجرات التهابی مزمن
۶۲	..... التهاب مزمن گرانولوماتوز
۶۳	..... رول او عیه و عقدا ت لمفاوی در التهاب
۶۴	..... نمونه های مورفولوژیک التهاب
۶۶	..... تأثیرات سیستمیک التهاب
۷۰	..... فصل سوم
۷۰	..... (TISSUE REPAIR) ترمیم نسجی یا
۷۱	..... ترمیم بواسطه التیام، تشکل ندبه و فیروزس
۷۱	..... (REPAIR BY HEALING)
۷۲	..... ۱. تشکل او عیه دموی جدید ه (Angiogenesis)
۷۲	..... تشکل او عیه دموی جدید ه (Angiogenesis)

۷۴	..... Primary Union	التیام جروحات با
۷۸	.....	اختلاطات و عوارض ترمیم جروحات
۸۰	.....	فصل چهارم
۸۰	.....	تشوшат هیمو دینامیک
۸۱	..... EDEMA	اذیما یا
۸۶	.....	هایپرایمیا و احتقان
۸۸	..... HEMORRHAGE	نزف یا
۹۰	.....	هیموستازس و ترومبوزس
۹۰	..... (THROMBOSIS)	ترومبوزس
۹۵	..... (EMBOLISM)	امبولیزم
۹۶	..... (Thromboembolism)	ترومبوامبولیزم
۹۷	.....	ترومبوامبولیزم سیستمیک
۱۰۰	..... INFARCTION	احتشاء یا
۱۰۴	..... (SHOCK)	شاک
۱۱۲	.....	فصل پنجم
۱۱۲	.....	تشوшат سیستم معافیت
۱۱۳	.....	حجرات سیستم معافیتی
۱۱۷	.....	مالیکولهای سازگاری نسجی
۱۱۹	.....	میخانیکیت های فرط حساسیت
۱۲۰	.....	فرط حساسیت تیپ یک
۱۲۲	..... (۲)	فرط حساسیت تیپ
۱۲۶	..... (تیپ چهارم)	فرط حساسیت مرتبط با حجرات T
۱۲۸	..... (Transplant Rejection)	رد پیوند
۱۳۰	..... AUTOIMMUNE DISEASE	امراض او تو ایمیون

۱۳۰.....	تحمل معافیتی (Immunologic Tolerance)
۱۳۲.....	لوپوس اریتماتوز سیستمیک
۱۳۴.....	تصلب جلد یا تصلب سیستمیک
۱۳۵.....	سندروم های عدم کفایه معافیت
۱۳۵.....	عدم کفایه معافیت اولیه
۱۳۶.....	مرض بروتون
۱۳۷.....	عدم کفایه معافیت متغیر معمول
۱۳۸.....	عدم کفایه منفرد IgA
۱۳۹.....	هایپو پلازی تایمس (DiGeorge Syndrome)
۱۳۹.....	عدم کفایه معافیت مختلط شدید
۱۴۱.....	ایدس (AIDS)
۱۴۷.....	امیلائیدوزس AMYLOIDOSIS
۱۵۳.....	فصل ششم
۱۵۳.....	نیوپلازی (NEOPLASIA)
۱۵۴.....	نامگذاری نیوپلازمها
۱۵۹.....	مشخصات نیوپلازم های سلیم و غیر سلیم
۱۶۴.....	اپیدیمولوژی
۱۶۷.....	تغییرات مالیکولی در تولید سرطان (carcinogenesis)
۱۶۹.....	اسباب نیوپلازم (CAUSES OF NEOPLASIA)
۱۷۳.....	تأثیرات نیوپلازی بالایی عضویت
۱۷۵.....	تعیین مرحله (Staging) نیوپلازمهای خبیث
۱۷۶.....	درجه بندی نیوپلازمها (Grading of Neoplasms)
۱۷۷.....	تشخیص نیوپلازمها
۱۷۹.....	فصل هفتم

۱۷۹	.....	امراض جنتیک و اطفال
۱۷۹	.....	معلومات عمومی در مورد اصطلاحات جنتیکی و میوتیشن
۱۸۱	.....	تشوшат قانون مندل
۱۸۳	.....	امراض ارثی چند فکتوری
۱۸۴	.....	تشوшат سایتو جنتیکی
۱۸۸	.....	تشوшат سیتو جنتیک در اتوزوم ها
۱۸۹	.....	تری زومی ۲۱ (سندرم داون)
۱۹۰	.....	تشوшат 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 هوا در محیط های بسته
۲۰۱	.....	تماس با مواد صنعتی
۲۰۳	.....	استعمال تنباکو
۲۰۵	.....	صدمات توسط عوامل کیمیاوی
۲۰۸	.....	ایتانول ( ETHANOL )
۲۱۰	.....	سوء استفاده از دواها ( DRUG ABUSE )
۲۱۰	.....	دوای خواب آور و آرامش دهنده ( Sedative-Hypnotics )
۲۱۲	.....	صدمات فیزیکی

۲۱۳	.....	ELECTRIC INJURIES	صدمات برقي
۲۱۴	.....		صدمات ناشي از اشعه ايوناييزكننده
۲۱۶	.....	( NUTRITION AND DISEASE )	امراض تغذي
۲۱۸	.....		بي اشتهايي عصبي و بوليميا
۲۱۹	.....		چاقي
۲۲۲	.....		رژيم غذايي و امراض سيستيميك
۲۲۳	.....		رژيم غذايي و كانسر
۲۲۵	.....		فصل نهم
۲۲۵	.....		امراض انتاني
۲۲۵	.....		تصنيف بندي عوامل انتاني
۲۳۲	.....		موانع ميزبان در مقابل انتان و چگونگي شكستن آن
۲۳۷	.....		ميكرو ارگانيزمها چطور سبب مرض ميگردند
۲۳۹	.....		تهاجم معافيتي ميكرو بها
۲۴۱	.....		تخنيكهاي بخصوص در تشخيص امراض انتاني
۲۴۲	.....		عكس العمل هاي التهابي در مقابل عوامل انتاني
۲۴۷	.....		مآخذ



# پیشگفتار

وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴿۵﴾

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

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 در نظر داشت تغییرات مورفولوژیکی حاصله در ارتباط با تحولات و ظیفوی تجزیه و تحلیل نماید. بنابراین در بسیاری موارد، از مشاهده تغییرات که در: شکل، ساختمان، خاصیت رنگ پذیری و دیگر خصوصیات حجروی رونما می گردد جهت تشخیص بهتر امراض استمداد می جویند تا زمینه را برای تدایوی های مناسب، قبل از ورود امراض به مرحله وخامت مساعد سازند. کتاب هذا که در قسمت پتالوژی عمومی نوشته شده، دارای نه بخش: آسیب حجروی، التهاب، ترمیم، تشوشات هیمودینامیک، تشوشات معافیت، نیوپلازی، امراض جنیتیک، امراض محیطی و امراض انتانی است.

هدف از تحریر این کتاب، گنجاندن مسایل ضروری درین بخش، مطابق کریکولوم درسی جدید بوده و در تالیف 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 دوکتور 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 زهرا فروغ

## فصل اول

# صدمات و تطابق حجروي

### مقدمه اي بر پتالوژي

#### *Introduction to Pathology*

پتالوژي از نظر لفظي متشکل از مطالعه (*logos*) و مرض (*pathos*) است. پتالوژي بخش *basic science* را با فعاليتهاي کلينيکي ارتباط داده، شامل ارزيابي عامل سببي امراض (*etiology*) و ميخانيکيتهاي است که منجر به بروز اعراض و علايم در مريض ميگردد (*pathogenesis*).

به هدف دانستن بهتر تغييرات ساختماني (*morphologic changes*)، بيوشيميکي و وظيفوي که در حجرات و انساج و اعضاء ايجاد ميشود، متخصصين پتالوژي از تخنيکهاي بيولوژي مالیکولي، ميکرو بيولوژي و ايمونولوژي استفاده نموده، ميکوشند تا با مشاهده تغييرات که در شکل ظاهري حجرات و انساج و تغييرات بيوشيميک که در مايعات بدن (مثل خون و ادرار) رخ ميدهد به علت بروز اعراض و علايم که توسط مريض ارائه ميگردد پيبرده و رهنماي خوب براي تشخيص و تداوي مطمئن باشند. طوري که معمول است پتالوژي را در دو بخش مطالعه مينمايند؛ پتالوژي عمومي که از عکس العمل هاي اساسي و تغييرات عمومي حجرات و انساج در مقابل

تنبهاات و تغييرات غير نورمال بحث نموده و پتالوژي خصوصي كه از عكس العمل هاي بخصوص اعضا و سيستم هاي مختلف بحث مينمايد.

پتالوژي امراض را از چهار جهت مورد بحث قرار ميدهد كه اينها محور پتالوژي را تشكيل داده و عبارتند از: سبب (*etiology*)، ميخانيكيست بوجود آمدن امراض (*pathogenesis*)، تغييرات ساختماني بوجود آمده (*morphologic changes*) و بالاخره ارتباط كلينيكي مرض.

سبب (*Etiology*): درين اواخر فكتور هاي سببي را بدو گروه عمده تقسيم مينمايند:

*intrinsic* يا *genetic* و اکتسابي مانند (انتاني، تغذیوي، کیمیایوي و فزیکی). نسبت دادن يك سبب مثلا انتاني يا جنيتيكي براي يك مرض معمولا كافي نبوده زيرا فكتور هاي جنيتيكي در يكتعداد امراض كه توسط محيط بوجود آمده نيز دخيل است مانند *atherosclerosis* و كانسر؛ همچنان محيط در توليد امراض معين جنيتيكي رول مهم دارد.

ميخانيكيست بوجود آمدن امراض (*Pathogenesis*): تشریح سلسله رویدادهای است که در حجرات و انساج در پاسخ عوامل سببي و تاثيرات عامل، از همان لحظه آغاز تا انتهاي مرض رخ ميدهد. مطالعه پتوجنيزيكي از ساحات عمده پتالوژي را تشكيل داده حتي بعد از شناختن سبب اوليه مراحل زياد توسعه وي مرض وجود دارد كه بايد به آن پي برد. در حقيقت انقلاب ماليكولي رول ميوتشن جن ها را در عده زيادي از امراض شناسايي نموده و با پيشرفت هاي تخنيكي دانستن تغييرات غير نورمال ماليكولي آسان گردیده است.

تغييرات ساختماني (*Morphologic Changes*): وصف مشخصه ايست كه بر اساس آن تشخيص امراض و پروسه سببي آن صورت ميگيرد. تشخيص پتولوژيكي امراض مرهون مطالعه و شناخت تغييرات ساختماني (اناتوميك و هستولوژيك) انساج و تغييرات

کیمیای در مراحل مختلف مرض میباشد. درین اواخر که محدودیت تشخیص ساختمانی آشکار تر شده، پتالوژی تشخیصی زیاد تر بطرف بیولوژی مالیکولی و تحلیل ایمونولوژییک توسعه یافته و از آنها در تشخیص امراض استفاده میگردد. تحلیل مالیکولی توسط تکنیکهای مدرن چون *DNA micro arrays* میتواند تفاوتیهای جنیتیکی را در سیر و انذار تومور آشکار ساخته و ممکن است جای میتوئدهای مورفولوژییک را بگیرد. (۱)

اختلالات و وظیفوی و اعراض کلینیکی (*Functional Derangements and Clinical Manifestations*): طبعاً تغییرات ساختمانی و انتشار آن در اعضا و انساج مختلف وظایف نورمال شانرا متأثر ساخته و باعث بروز لوحه کلینیکی یعنی اعراض و علایم مرض گردیده و انذار مرض نیز وابسته به آنست. (۱)

## تطابق، آسیب و مرگ حجروي

### *Cellular Adaptations, Cell Injury and Cell Death*

یک حجره نارمل دارای پروگرام جنیتیکی خاص برای میتابولیزم، تفریق پذیری و حصول توانمندی در اجرای وظایف اختصاصی خویش است، تا با وجود محدود شدن توسط حجات همجوار 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 یکتعداد تنبهاات فزیالوژییک و پتالوژییک باعث بروز تطابق فزیالوژییک و مورفولوژییک در حجره میگردد. حالت جدید ولی تغییر یافته و قابل برگشتی که در اثر تطابق در حجره رونمایی گردد، برای اینست تا حجره توان اجرای وظایف و تطابق در پاسخ به چنین تنبهاات را داشته باشد. (۱)

عکس العمل های تطابقی شامل: زیاد شدن تعداد حجات که بنام (*hyperplasia*)، از زیاد اندازه هر حجره که بنام *hypertrophy* و بر عکس آن یعنی تناقص حجم حجره

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

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

جدول ۱-۱ پاسخ حجروي به آسیب (۱)

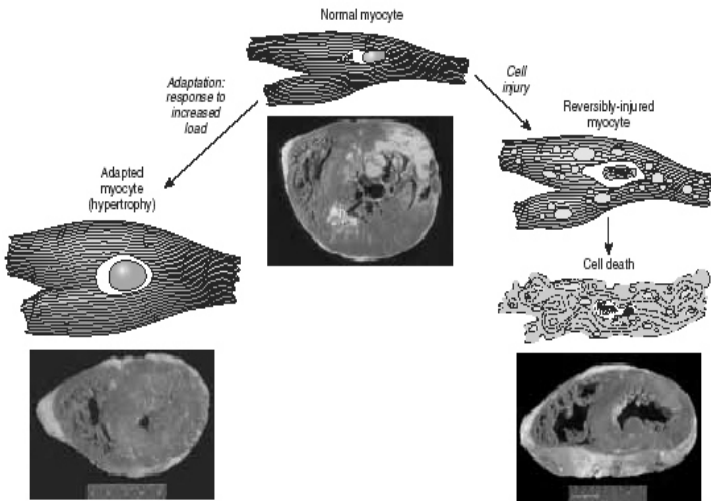
پاسخ حجروي

طبیعت و شدت تنبیه آسیب رسان

تطابق حجروي	تغییر در تنبهاات فزیالوژیک
هایپر پلازی، هایپر تروفی	ازدیاد تقاضا، ازدیاد تنبهاات هورمونی و فکتورهای
اتروفی	رشد



کم شدن اروا، تغذی و تنبیه تخریش مزمن فیزیکی و کیمیای	میتاپلازیا
کم شدن اوکسیجن، اروا، آسیب کیمیای و انتانات زود گذر و محدود	آسیب حجروي حاد و قابل برگشت
پیشرونده، شدید و در برگیرنده تخریب DNA	آسیب غیر قابل برگشت و با آخیره مرگ
آسیبهای مزمن و خفیف	حجره نکروزیز (necrosis) اپوپتوزیز (apoptosis)
تغییرات میتابولیک، جنیتیک و یا کسبی	تغییرات در اجزای حجروي و ارگانلها
تجمعات داخل حجروي (کلسیفیکشن)	تجمعات داخل حجروي (کلسیفیکشن)
آسیب های غیر کشنده مربوط از زیاد عمر	پیری حجروي



شکل ۱-۱: حجره نورمال، تطابق حجروي، آسیب قابل برگشت و مرگ حجره میوکارد را نشان میدهد. نوعیت تطابق درین جا، هایپر تروفی و نوع مرگ حجروي، نکروز

اسکیمیک است. در مثال هایپر 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 حجروي

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

عوامل کیمیاوی و دوايي (*Chemical Agents and Drugs*): مواد کیمیاوی میتوانند سبب آسیب حجروي گردند، حتی گلوکوز و نمک که مواد مورد ضرورت عضویت اند اگر غلظت شان زیاد گردد میتوانند محیط اوسموتیک را طوری تغییر دهند که سبب آسیب و حتی مرگ حجروي گردد.

عوامل اتناني (*Infectious Agents*): عوامل اتناني مانند باکتريا ها، ویروسها، فنگس ها و پرازیتها ممکن. سبب آسیب و حتی مرگ حجروي گردند.

عکس العمل هاي معافيتي (*Immunologic Reactions*): عکس العمل هاي معافيتي با تشکیل مغلقت انتيژن انتيبادي و بعضاً با ایجاد عکس العمل در برابر اجزاي نسجي خود شخص میتوانند سبب آسیب حجروي و نسجي گردند.

بينظمي هاي جنتيكي (*Genetic Derangements*): نقايص ژنتيكي ممكن است سبب تغييرات پتالوژيک گردند بطور مثال جاگزيني يك امينو اسيد در هيما گلوبين نورمال سبب تبديل شدن آن به هيما گلوبين S و سبب ايجاد انيمي داسي شکل ميگردد.

عدم موازنه غذايي (*Nutritional Imbalances*): فقر غذايي سبب ايجاد امراض سوء تغذي و تغذيه اضافي نيز سبب بروز مرگ و مير ميگردد.

عوامل فزيكي (*Physical Agents*): حرارت، برودت، تشعشع و تروما ها سبب آسيب و مرگ حجروي ميگردند.

پيري (*Aging*): پيري سبب کاهش قدرت تکثري و ترميمي حجرات ميگردند.

## ميخانيکيتهاي آسيب حجروي

### (*Mechanisms of Cell Injury*)

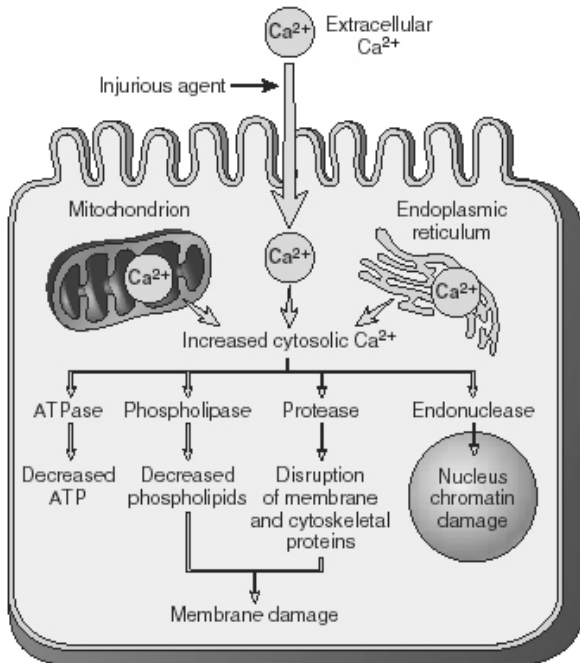
آسيب حجروي وقتي بوجود ميآيد که حجره در مقابل استرس يا عوامل مضر قرار گيرد که قابليت تطابق با آنرا نداشته و يا دچار تشوشات داخلي گردد. تحريکات مضر ميتواند ارگانلهاي حجروي و وظيفه ميتابوليک آنها را تحت تاثير قرار دهد. ميخانيکيتهاي بيوشيميک مسئول آسيب حجروي مغلط بوده و پاسخ حجروي به آسيب، مرتبط است با نوع آسيب، مدت و شدت آن. چنانچه مقدار کم توکسين و يا مدت محدود اسکيمي باعث آسيب قابل برگشت، ولي مقدار زياد توکسين و يا دوره هاي طولاني ترا اسکيمي باعث مرگ آني و يا، آسيب غير قابل برگشت و نکروز حجره در مدت کم ميگردد.

نتيجه آسيب حجروي مربوط به نوع حجره و حالت تطابق پذيري حجره آسيب ديده، حالت تغذي، هورموني و تنوع در مسيرهاي ميتابوليک است، که منشا جنتيکي دارند و نشانهنده آن است که حجره چقدر آسيب پذير است. مهمترين قسمت هاي تاثير آسيب حجروي عبارتند از:

- ۱- *Oxidative phosphorylation* مایتوکاندریا و تولید *ATP*
  - ۲- تمامیت غشای حجروي يعني محلي که ثبات آیونیک و اوسموتیک حجره و ارگانها مربوط آنست.
  - ۳- سنتیز پروتین (*protein synthesis*)
  - ۴- اسکلیت حجروي (*cytoskeleton*)
  - ۵- تمامیت دستگاه جنیتیک حجره (۹)
- تخلیه *ATP*: چون انرژی بلند *ATP* برای اکثر پروسه های ترکیبی و تجزیوی از جمله ترانسپورت غشایی، ترکیب پروتینها و ترکیب لیپیدها ضرورت است. کمبود ۵-۸٪ *ATP* تاثیر و خیم بالای سیستمهای حجروي داشته چنانچه فعالیت غشای حجروي 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، توسعه 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 گلایکوژن بزودی تخلیه و این امر باعث تراکم لکتیک اسید و پائین آمدن pH داخل حجره شده و در اثر آن فعالیت اکثر انزایمهای حجروي نیز کم میگردد.
- علل اصلی تخلیه *ATP*: کاهش آکسیجن و مواد غذایی، آسیب مایتوکاندریا 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 مایتوکاندریا:

چون مایتوکاندریا کارخانه تولید انرژی حجروي است، رول مهم در آسیب و مرگ حجروي دارد. ازدیاد کلسیم سایتوزول، رادیکال های آزاد، هایپوکسی و توکسینها و تمام عوامل مضر میتوانند سبب آسیب مایتوکاندریا گردند.



شکل ۳-۱: پیامد ازدیاد کلسیم سایتوزول در صدمات حجروي و تاثیر آن بالای ادینوزین تراي فسفات (۱/۱۶)

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

و باعث آزاد شدن کلسیم مایتوکاندريا و اندوپلازمیک ريتيکولوم و در نتیجه فعال شدن نیکتعداد انزایمهاي تخریبی میگردد. این انزایمها عبارتند از:

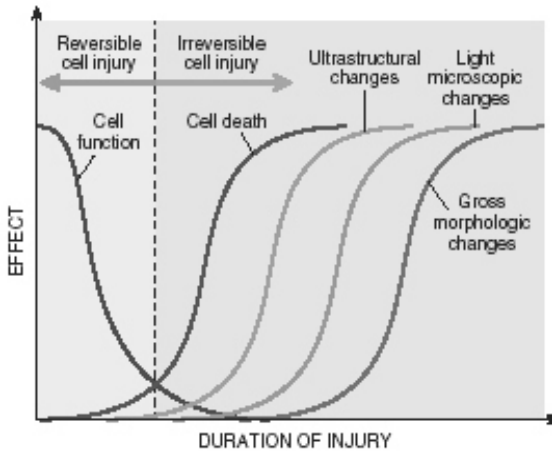
*ATPases* که باعث تخریب *ATP* شده، فسفولیپازها (*phospholipases*) مسئول تخریب غشاهای ارگانلها بوده، پروتياز (*proteases*) باعث تخریب پروتینهای سایتو پلازم و پروتینهای اسکلت حجروي (*cytoskeletal proteins*) گردیده و بالاخره اندونوکلیاز (*endonuclease*) که مسئول پارچه شدن کروماتین میباشد. (۲)

### مورفولوژی آسیب حجروي

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 *histochemical* و *ultrastructural* تغییرات حاصله از آسیب اسکیمییک را در ظرف چند دقیقه یا ساعت میتوان معلوم نمود در حالیکه مشاهده این تغییرات با میکروسکوپ نوری و منظره گروس یا میکروسکوپییک به ساعت ها الی روزها وقت ضرورت دارد. (۱۴/۴۷)

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





شکل ۵-۱: تعیین زمان بین تغییرات بیوشیمیکی و مورفولوژیکی. (۱/۱۹)

## انواع آسیب و نکروز حجروي

### آسیب ایسکیمیکی و هایپوکسیکی

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

مقاومت حشرات مختلفه در مقابل بی آکسیجینی و اسکیمی قبل از بروز تغییرات *Irreversible* بطور قابل توجهی متفاوت است بطور مثال عدم موجودیت آکسیجن بمدت 4-6 دقیقه میتواند سبب تغییرات غیر قابل برگشت در نیورونهای عصبی مخصوصاً آنهایی که در قسمت لوب های *Frontal* قرار دارند گردد. به همین خاطر است 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 ۲۰-۴۰ دقیقه در عدم موجودیت آکسیجن مقابله نمایند و هرگاه بعد از این مدت اروای مجددشان

صورت گیرد نمیتوانند دوباره اجرائی و وظیفه نمایند. حجرات کلیوی و کبدی حیاتیات بیشتری بمقابل عدم موجودیت  $O_2$  دارند که این امر پیوند این چنین اعضا را آسانتر ساخته است.

فکتورهای 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 گردند. علت اینکه چگونه افرادی که غرق میشوند میتوانند بیشتر از ۵ دقیقه بدون آکسیجن و تنفس زنده بمانند. سرد شدن نیورونها بوسیله آب سرد است.

### آسیب کیمیاوی (توکسیک)

بعضی مواد کیمیاوی و دواها دارای تاثیرات بخصوص میباشد بطور مثال سیاناید سبب توقف *Oxidative phosphorylation* از طریق مسموم گردانیدن *Cytochrom oxidase* میگردد. الکل و تنباکو سمومی اند که دقیقاً سبب آسیب حجروي میگرددند.

### آسیب در اثر رادیکالهای آزاد آکسیجن

رادیکالهای آزاد *reactive oxygen species (ROS)* مالیکولهای اند که دارای یک یا زیاد تر الکترونهای جوهر ناشده در مدار خارجی خود باشند. این حالت کیمیاوی آنها فوق العاده ناپایدار بوده و آماده تعامل با عناصر عضوی و غیر عضوی هستند. رادیکالهای آزاد به محض تولید به نوکلئیک اسید و انواع پروتئینها و لیپیدهای حجروي حمله نموده و سبب فعالیت او تو کتلایتییک میگرددند که این فعالیت بصورت مسلسل ادامه مییابد، زیرا مالیکولهای که با این رادیکالها تعامل نموده اند خود به رادیکال آزاد تبدیل شده و به مالیکولهای همجوار خود حمله مینمایند.

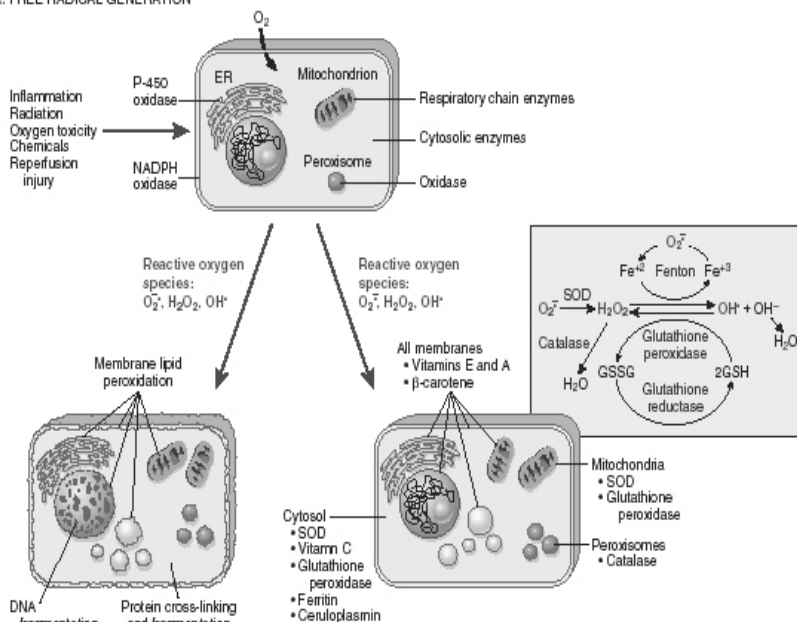
اشعه ماورا بنفش و تشعشع ميتواند  $H_2O$  را به  $OH^-$  و  $H$  که بحیث رادیکالهاي آزاد ( $ROS$ ) عمل میکنند تبدیل نماید. و از طریق ایجاد این رادیکالها سبب آسیب حجره گردند. مواد کیمیاوي و یکتعداد دواها نیز میتوانند چنین خاصیتی داشته باشند. به علاوه یکتعداد عکس العمل هاي مختلفه عمده در خود حجره نیز میتوانند سبب ایجاد رادیکالهاي آزاد در حجره گردد و نیز بعضی از پروسه هاي 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. رادیکالهاي آزاد به سه طریق سبب آسیب حجره میگردد: *Peroxidation* غشاهاي لیپیدی، پارچه نمودن *DNA*، تجزیه و تخریب پروتینها. (۱۴)

رادیکالهاي آزاد، پراوکسیدیشن لیپیدها، پروتینها و *DNA* و آسیبهاي متنوع حجروي را سبب میشوند. عضویت برای ایجاد وضعیت متعادل دست بکار شده و حجرات عضویت نیز حاوي سیستمهاي انزیماتیک و *non enzymatic* برای خنثی سازی این رادیکالها هستند که بنام

*free radical-scavenging systems* یاد میشوند و عبارتند از: انزیمهاي از قبیل

کتلاز، گلو تاتیون پراوکسیداز، سوپراوکساید دیسمیوتاز (*SOD*) که سبب خنثی نمودن رادیکالهاي مضر میگردد. چنین نتیجه گرفته شده که *Vit.E* و *vit.C, Vit.A* میتوانند در مقابل رادیکالهاي آزاد مجادله نمایند.

A. FREE RADICAL GENERATION



B. CELL INJURY BY FREE RADICALS

C. NEUTRALIZATION OF FREE RADICALS – NO CELL INJURY

شکل ۴-۱: A تولید رادیکالهای آزاد. B. آسیب حجروي بوسیله رادیکالهای آزاد. C. خنثی

نمودن رادیکالهای آزاد. (۱)

## آسیب های قابل برگشت حجروي

### Reversible Injury

دو نوع آسیب قابل برگشت حجروي توسط میکروسکوپ نوري قابل تشخیص است

۱- تورم حجروي (cellular swelling)

۲- تحول شحمي (fatty change)

### تورم حجروي (*cellular swelling*)

تورم حجروي وقتي بوجود میآید که حجره؛ از سبب از بین رفتن پمپ آیوني غشاي حجروي قادر به کنترل توازن مایعات و آیونها نباشد، این حالت منجر به ناتواني حجره در حفظ هوئوستاز آیوني و مایع میگردد. تحول شحمي در اثر آسیبهاي هیپوکسیک، توکسیک و میتابولیک رخ داده و با ظاهر شدن واکثول هاي کوچک یا بزرگ شحمي در سایتو پلازم حجرات که در میتابولیزم شحم دخیل هستند تشخیص میگردد. (۲)

تورم حجروي اولین علامت تقریباً تمام انواع آسیب هاي حجروي بوده، تشخیص آن با میکروسکوپ عادي مشکل است و اکثراً وقتي قابل تشخیص میگردد که تمام عضورا مصاب ساخته باشد چون درین صورت عضو مذکور خاسف بوده وزن و حجم آن زیاد تر از حالت نورمال است و از نظر میکروسکوپی و اکیولهایي در داخل سایتوپلازم دیده شده که نمایانگر اندوپلازمیک ریتیکولوم متوسع میباشد. تورم حجروي نظر به شدت نفوذ آب در داخل حجره بنامهاي *hydropic change* یا *vacuolar degeneration* نیز یاد میگردد آسیب قابل برگشت است. ۱

مورفولوژی:

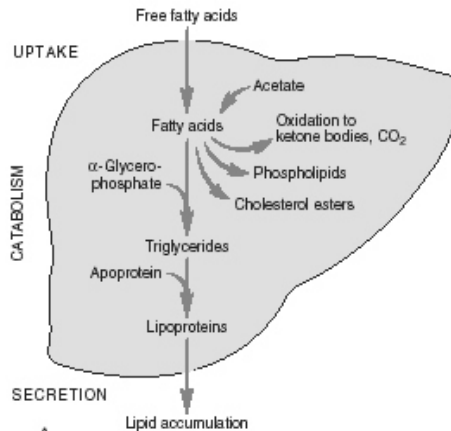
در میکروسکوپ عادي خالیگاه هاي کوچک و پاک در سایتوپلازم دیده شده که نمایانگر قطعات اندوپلازمیک ریتیکولوم اند. تغییرات *ultrastructural* در آسیب قابل برگشت عبارتند از:

- ۱- تغییرات غشاي حجروي عبارتند از: دیده شدن ساختمانهاي حباب مانند، میکرو ویلي هاي تاب خورده و سست شدن اتصالات حجروي.
- ۲- تغییرات مایتوکاندريا: شامل تورم مایتوکاندريا.
- ۳- توسع اندوپلازمیک ریتیکولوم: پراکنده شدن پولیزوم ها.
- ۴- تغییرات هستوي توام با تجمع کروماتین.

## تحول شحمي

*(Steatosis) Fatty change*

اصطلاح *Steatosis* یا تحول شحمي به تجمع غير نورمال تراي گليسريد ها در حجرات پرانشيم کبد و ديگر انساج اطلاق ميگردد. تحول شحمي اکثراً در کبد صورت گرفته ولي در حجرات عضله قلبي و حجرات پرانشيم کليه نيز ديده شده ميتواند. کبد اولين عضو تجزيه کننده و ميتابوليز کننده شحم مي باشد. اسيد هاي شحمي آزاد که از مواد غذايي جذب شده به حجرات پرانشيم کبد انتقال يافته و در آنجا به تراي گليسريد ها، کولسترو ل و فسفولپيد ها و يا به اجسام کيتونيك تبديل ميگردند. يکتعداد اسيد هاي شحمي در کبد از اسيتات نيز ساخته مي شوند. خارج شدن تراي گليسريد ها از کبد مستلزم يکجا شدن آن با *Apoprotein* ها بوده تا بعداً بصورت *Lipoprotein* داخل دوران شده و به انساج محيطي منتقل گردند. هرگونه مداخله در زنجيره حوادث فوق باعث محبوس شدن شحم در حجرات کبد مي گردد. (۲۳)



شکل ۱-۲: میخانیکیتهاي ممکنه در تجمع تراي گلیسریدها در کبد. نواقص در هر قسمت از کتابولیزم و افزاز میتواند موجب تراکم چربي ها گردد. (۱) اسباب

توکسینها، دیابت ملیتوس، کمبود آکسیجن، چاقی، کاهش مواد پروتیني، فاگي، تسمم *CCl4*، الکولیسیم، جذب غیر مناسب تتراسیکلین و تسمم فاسفورس از جمله حالاتي اند که باعث افزایش شحم (تراي گلیسریدها) در سایتوپلازم حجرات کبدي مي گردند. الکول یک *hepatotoxin* بوده که باعث برهم زدن وظایف مایتوکاندریا و میکروزومهاي حجرات کبد میگردد. کمبود پروتین باعث کاهش ترکیب *Apoprotein* گردیده ازین سبب در *protein malnutrition*، حجرات کبدي به اندازه مملو از شحم مي گردند که تنها مسافات مثلي باب قابل دید مي باشد. فاگي باعث حرکت در آمدن اسیدهاي شحمي از ذخایر محیطي میگردد. *Anoxia* اوکسیدشن اسیدهاي شحمي را نهی مینماید.

#### مورفولوژی

کبد: تحول شحمي 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 عادي تحول شحمي بصورت واکیولهاي روشن در حجرات پرانشیم عضو مصاب دیده میشود این شحم در ابتدا بصورت قطرات کوچک بوده بعداً افزایش یافته تا اینکه حجرات کبدي از اثر تجمع شحم متورم گردیده و هسته آن ها به یکطرف منحرف مي گردد. بعضاً حجرات همجوار پاره گردیده شحم شان باهم یکجاشده *fatty cysts* را میسازد.

قلب: دو نمونه تجمع لپید به شکل قطرات کوچک در حجرات عضله قلبي وجود دارد. يکي در *hypoxia* دوامدار و مزمن مانند کمخوني ها که از سبب ذخیره بین الحجروي 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 تر است که از سبب بعضی میوکاردیت‌ها (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 فیبرهای میوکارد گفته میشود. و این حالت مخصوصاً در بطنین راست افراد چاق بملاحظه می‌رسد. (۱)

### نکروزس (*Necrosis*)

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

هرگاه در یک عضویت زنده مرگ حجروي اتفاق می‌افتد تغییرات ساختمانی در حجرات یا انساج ماثوفه بوقوع می‌رسد که این تغییرات به شکلی مرتبط با تغییرات پروتئین‌های داخل حجروي از سبب هضم آنها توسط آنزیم‌ها بوده که آنزیم‌ها میتوانند از لایزوزومهای خود حجره نشئت نموده باشند که درین صورت بنام (*autolysis*) یاد شده و یا از نوتروفیل‌هایی که در حالات التهابی در ساحه مهاجرت میکنند. حجرات نکروتیک نمیتوانند تمامیت غشای خویش را حفظ نمایند؛ لهذا محتویات شان به بیرون حجره رخنه نموده و سبب بروز پروسه التهابی در مجاورت شان میگردد. که تاسس این پروسه 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 بايد حدود ۱۸ ساعت يا بيشترا انتظار کشيد. در حالیکه تغييرات انزايمايي بخصوص عضله قلبي (*cardiac specific enzymes*) را که از حجرات مرده آزاد مي گردند و موجوديت آنها نمايانگر مرگ فيبر هاي عضله قلب است، ميتوان الي مدت دو ساعت کشف نمود. (۱)

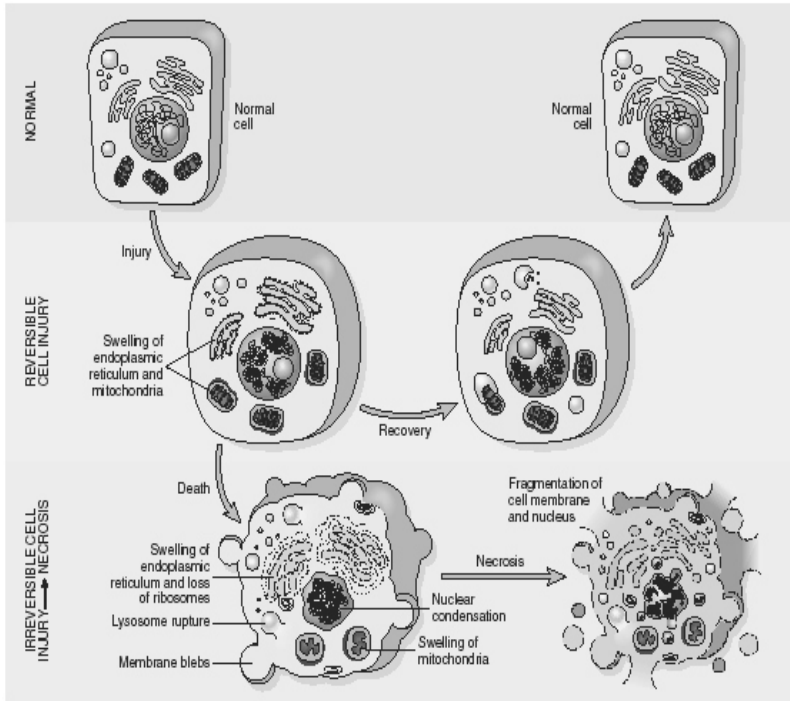
#### مورفولوژی

حجرات نکروتیک شدیداً ایزینوفیلیک میباشند زیرا *RNA* موجود در سایتوپلازم که باعث بزوفیلی شدن سایتوپلازم میگردد، از بین رفته و پروتین های داخل سایتوپلازم که تغییر ماهیت داده اند تمایل به گرفتن رنگ سرخ ایوزین دارند. این حجرات به نسبت از دست دادن گلیکوژن رنگ شیشه ای متجانس داشته و بعد از هضم ارگانها توسط انزایمها، حجره مرده، واکيول دار به نظر میرسد بالاخره کلسیفیکشن در حجره رخ داده و فوسفولپیدهای پیچ و تاب خورده که بنام *myelin figures* یاد میشوند، در حجره قابل مشاهده است. (۱)

#### تغييرات هستوي يا *Nuclear changes*

در سه نمونه دیده میشود که از سبب تجزیه غیر وصفی *DNA* بوجود میآیند:  
اول: (*Karyolysis*): از سبب فعالیت *DNA ase* رنگ بزوفیلیک کروماتین محو میگردد.

دوم: *Pyknosis*: هسته چمک 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 رایبوزومها از اندوپلازمیک ریتیکولوم، تورم مایتوکاندریا، پاره شدن غشای لایزوزوم و تجمع کروماتین هسته. (۱)

## انواع نکروزس

حجرات که به نکروز مصاب میگردند تغییرات مورفولوژیکی مختلف را نشان میدهند، بنابراین به نامهای مختلف یاد گردیده، که هم پتالوژیست ها و هم دوکتوران بخش های مختلف کلینیکی به آن آشنایی دارند و عبارتند از:

## ۱. نکروز انعقادي (Coagulative Necrosis)

این نوع نکروز در بیشتر واقعات بملاحظه 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 مکروفاژها شکل خود را حفظ می‌کنند. احتمالاً پروتئینهای ساختمانی و انزیماتیک غیر فعال شده بنا بران پروتئولیز صورت نمی‌گیرد. تغییرات هستوي متبازر بوده، شامل یکی از سه نمونه ذیل را دارد: کاهش بازوفیلی (*Karyolysis*)، تکمیش و ازدیاد بازوفیلی (*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 تلویین *E* و *H* و ناحیه مائوفه معمولاً سخت می‌گردد. (۲/۳۲)

## ۲. نکروز تمیعی (*Liquefactive necrosis*)

مرگ حجروي ناشی از برخی انتانات، که در آن انزیم‌های قوی لایزوزومی خارج می‌گردد و یا هم در آسبه‌ها اتفاق می‌افتد. اکثراً در طی انتانات موضعی بکتریایی و یا فنگسی که باعث تجمع حجرات التهابی، تشکیل اسبه و تشکل ماده کریمی بنام قیج که عبارت از حجرات سفید مرده می‌باشد بوجود می‌آید. بدلائل نامعلوم مرگ حجرات در سیستم عصبي مرکزي 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 پروسه التهاب حاد پانکراس (*acute pancreatitis*) و آزاد شدن انزیم‌های فعال شده پانکراس، منجمله لیپاز پانکراس (*pancreatic lipases*) در جوف پریتوان می‌باشد، که باعث تمیعی حجرات شحمی توام با از بین رفتن جدار

حجرات شحمي ثرب گردیده و در نتیجه، اسید های شحمي آزاد شده، با کلسیم یکجا گردیده که به شکل نقاط سفید صابوني

(*fat saponification*) دیده شده و جراح را قادر به تشخیص ناحیه آسیب میسازد. در منظره میکروسکوپی، مراکز با محیط سایه دار حجرات نکروتیک شحمي را با ترسبات بزوفیلک کلسیم و موجودیت عکس العمل التهابي می بینیم.

۴. نکروز پنیري (*Caseous Necrosis*): مشخصه توبرکلوز می باشد. مرکز

گرانولوماها در توبرکلوز می تواند مصاب این نوع نکروز بخصوص گردد. در این نوع نکروز برخلاف نکروز انعقادي اشکال حجروي معدوم گردیده و حجرات مخروبه در (*Gross*) برنگ سفید پنیري دیده می شوند، بناءً به آن *Caseous Necrosis* گفته شده و توسط یک ساحه التهاب گرانولومایی احاطه شده اند. (۱)

۵. نکروز گانگريني (*Gangrenous necrosis*)

یک نوع خاص مرگ حجروي نبوده، اصطلاحي است که در بخش جراحي معمول است و در مورد یک عضو کار رفته و معمولاً در اعضاي تحتانی مثلاً پای که منبع اروایی خویش را از دست داده و به نکروز انعقادي دچار شده باشد. اطلاق میگردد.

*Dry gangrene* یا گانگرن خشک به واقعاتي گفته می شود که ساحه مصاب، سیاه رنگ گردیده و این حالت مخصوص پاها و انگشتان پای است که در آن در اصل یک *Coagulation* اتفاق می افتد که در عدم مداخله باکتری این حالت بنام *Coagulative necrosis* یاد می گردد. وقتی اتانان باکتریایی به آن علاوه شود نکروز انعقادي به نکروز تمیعی تبدیل شده و بنام گانگرن مرطوب (*wet gangrene*) یاد میگردد.

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

### اپوپتوزس (Apoptosis)

طریقه ای مرگ حجروي است که تنظیم پروگرام آن واضحاً داخل حجروي بوده و در حجره که به طرف مرگ فراخوانده میشود، فعال شدن انزایمها باعث تجزیه *DNA* هسته و پروتئینهای هستوي و پروتئینهای سایتو پلازمیک خود حجره میگردد. تمامیت غشاي حجروي از بین نرفته و لی ساختمان آن تغییر نموده و در نتیجه حجرهء اپوپتیک، طرف علاقه فگوسیتها قرار گرفته و قبل ازینکه محتویات آن خارج گردد به سرعت از بین میروند؛ بنابراین 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 میزبان میگردد. شکل (۷-۱)

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 فزیالوژیک و پتالوژیک تقسیم نمود. فکتورهای فزیالوژیک 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 برده میشود.

۲- ریختن اندومتر رحم در طی هر ماه یعنی حجرات حساس به هورمون با قطع هورمون در زنانیکه در دوره باروري 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 خویشرا اجرا نموده و مفیدیت خود را از دست داده اند مانند نوتروفیلها بعد از فعالیت در التهاب حاد و لمفوسیتها در عکس عملهای معافیتی.

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

فکتورهای پتالوژیک که سبب اپوپتوزیز میگردند:

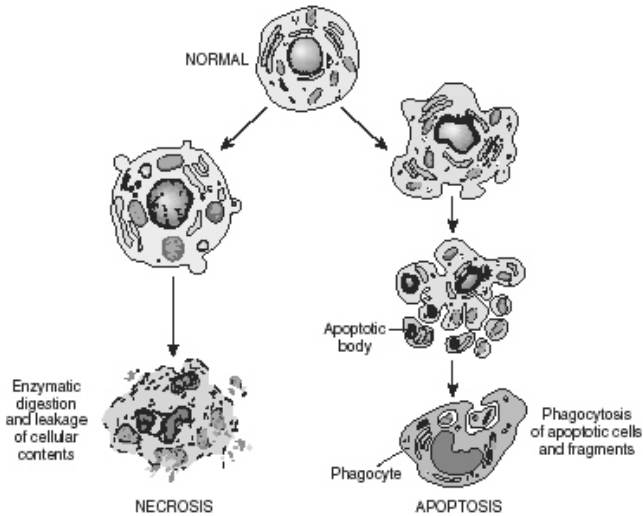
۱- حجراتی که  $DNA$  شان در اثر تشعشع و یا تطبیق ادویه سایتو توکسیک صدمه دیده باشد و عضویت آنرا ترمیم نموده نتواند.

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

۳- اتروپی پتالوژیک پرانشیم تعدادی از اعضا بعد از مسدود شدن قناتهای شان مثلاً در پانقراس 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 توانایی کافی نداشته باشد منجر به تشکل تومورها و امراض اتوایمون میگردد. (۱/۲۹)



شکل ۷-۱: در اپوپتوزیز اولین تغییر عبارتست از متراکم شدن و پارچه شدن کروماتین هستوي که به تعقیب آن جوانه هاي سائیتوپلازمي بوجود آمده و توسط مکروفاژها فگوسائیتوزیز میگردد. (۱)

### مورفولوژی

حجراتي که مصاب اپوپتوزیز گردیده باشند چه منفرد و یا گروهی باتلوین عادي (ایوزینوفیل و هیلماتوکسیلین) به رنگ سرخ تیره و یا شدیداً ایزینوفیلیک دیده میشوند.

تغییرات مورفولوژیک که توسط میکروسکوپ الکترونیکی مشخص میگردند و دلالت به اپوپتوزیز مینمایند عبارتند از: چمک شدن یا کوچک شدن حجره (Cell shrinkage)، متراکم شدن کروماتین و تجمع آن در تحت غشاي هستوي، شکستن و پارچه شدن هسته. بوجود آمدن حباب هاي سائیتوپلازمیک و اجسام اپوپتیکی، فگوسائیتوزیز اجسام اپوپتیکی و جسم حجره توسط مکروفاژها. (۱۲)



## تجمعات داخل حجروي

بعضاً يک تعداد مواد مختلف در داخل حجرات (داخل سايټوپلازم، ارگانلها و يا هسته) تجمع نموده، که اين تجمعات بعضاً بدون ضرر بوده و گاهي هم سبب درجات مختلف آسیب ميگردند.

تجمع لپيدها: تجمع تراي گليسريد هاي آزاد در حجرات که قبلاً در آسيبهاي قابل برگشت توضيح گرديد.

رسوبات کولسترول: در اثر تشوش کتابوليزم و يا افزايش اخذ آن، در مکروفازها و حجرات عضله ملساء جدار او عيه صورت ميگيرد.

تجمع پروټينها: در سندروم نفروټيک که جذب دوباره پروټين ها توسط پينو سايټوزيز صورت ميگيرد.

### تجمع صباغات:

مواد رنگه ميتوانند از خارج داخل بدن شده، يعني خارج المنشا باشند و يا اينکه داخل المنشا بوده يعني در خود عضويت ساخته شده باشند .

### ۱. تصبغات خارج المنشا (Exogenous)

ذرات کاربن و يا گرد ذغال معمولترين ماده ايست که باعث آلودگي هواي شهرها شده و از طريق استنشاق هواي آلوده وارد ريه ها ميگردد و بعداً توسط مکروفازهاي الويولي گرفته شده بوسيله طرق لمفاوي اخذ و به عقدات لمفاوي ناحيوي انتقال نموده و در نتيجه ريه ها و عقدات لمفاوي سياه رنگ شده که اين حالت بنام (*anthracosis*) ياد ميگردد. در کارگران معدن ذغال تجمع ذغال در ريه ها باعث عکس العمل فبروبلاستها و در نتيجه فبروزيز ريه ها و تاسس مرض مهلک بنام *pneumoconiosis* ميگردد. خالکوبي (*Tattooing*) يک شکل موضعي 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، فسفولیپیدها و پروتین ترکیب گردیده است. این ماده از پراوکسیدیشن لپیدهای غیر مشبوع 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 اثر اوکسیدیشن امینو اسید *tyrosine* توسط *tyrosinase* و تبدیل نمودن آن به *dihydroxyphenylalanine* در میلانوسیتها ترکیب میگردد بصورت نورمال علاوه بر جلد، در قسمت‌های دیگر چون قزحیه (*Iris*) و شبکیه چشم و *Substantia nigra* یافت گردیده ولی در بعضی حالات مثلاً *freckle* کیراتینوسیت‌های مجاور این ماده را در خود ذخیره مینمایند.

*Hemosidrin* که از تجزیه هیموگلوبین بوجود می‌آید حاوی گرانولهای زرد طلایی تا قهوه‌ای می‌باشد. افزایش قابل ملاحظه رسوب *Hemosidrin* در عضویت بنام *Hemosidrosis* یاد می‌گردد و بدو شکل دیده میشود:

شکل موضعي لکه هاي جلدي که در اثر خونريزي تحت جلدي بوجود ميآيد (ايموزيس) در ابتدا لکه سرخ متمایل به آبي در نتیجه خروج کريات سرخ از او عيه شعريه پيدا ميشوند بعداً مکروفاژها اين کريات را بلع کرده هيموگلوبين را به هيموسيدرين تبديل نموده، در نتیجه لکه ها برنگ سبز متمایل به آبي (از سبب بيليوآرين) و بعداً برنگ نارنجي (از سبب بيليوآبين) تبديل شده و بالاخره بعد از چند روز از سبب ايجاد هيموسيدرين ناحيه برنگ زرد متمایل به قهوه اي در ميآيد.

آهن در حالت نورمال در حجات يکجا با اپوفيريتين (*apoferritin*) بشکل فیریتين ميسل

(*ferritin micelles*) ذخيره ميگردد. وقتي که آهن بصورت موضعي و يا سيستمیک زياد شود فیرتین، به دانه هاي هيموسيدرين تبديل شده که توسط میکروسکوپ عادي قابل ديد است. و سپس در اعضا رسوب مي نمايد و به آنها رنگ طلايي خاكي را ميدهد. يک حالت خاص ديگري نيز وجود دارد که در آن عضويت براي مدتي يکمقدار زياد آهن را بيشتراز آنچه که ضرورت دارد جذب مي نمايد که اينرا *Hemochromatosis* مي گويند. معمولاً همراه با سيروز کبدي، ترسبات شديد آهن در کبد و هم در پانقراس موجود است که سبب فبروز و تخريب اين اعضا ميگردد. اين سندروم را بنام *Bronzed Diabetes* نيز ياد مي کنند. (۲۲/۳۱)

بيليوآبين يک ماده رنگه نارمل که در صفراموجود است، از هيموگلوبين مشتق شده ولي حاوي آهن نيست ميتابوليزم نورمال آن حياتي بوده، در صورت زياد بودن آن زردی (*jaundice*) رخ ميدهد. (۲۲)

## کلسیفیکشن هاي مرضي

### *Pathologic Calcification*

کلسیفیکشن هاي مرضي عبارت از ذخیره غیر نورمال نمکهاي کلسیم، بامقدار کم آهن و مگنیزیم در انساج است و شامل دو نوع عمده مي باشد: (۱)

### *Dystrophic Calcification*

وقتي که ذخیره بصورت موضعي و بلایي حجات مرده صورت گیرد به نام دیستروفیک کلسیفیکشن یاد میشود. که ارتباط با سویه کلسیم خون و میتابولیزم کلسیم ندارد. *Calcification* در ساحات نکروتیک چه نکروز انعقادي و چه انواع دیگر نکروز صورت میگیرد. کلسیفیکشن در پلک هاي اتیرومائي (*atheromatous plaquwe*) حتمي 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 مي شود همچنان در والو هاي تخریب شده قلب در اثر پيري و مخصوصاً در ریه هاي مصاب *TB* و عقدات لمفاوي مصاب *TB* دیده شده و در نتیجه سبب اختلال و ظایف شان میگردد.

### مورفولوژی (*Morphology*)

درگروس املاح کلسیم به شکل دانه هاي سفید و ترسبات قابل لمس بوده، حتي عقدات لمفاوي کلسيفي شده، قوام سنگ مانند داشته، در معاینات نسجي و در تلویز عادي ترسبات بزوفیلیک (آبی) دانه دار بدون شکل که موقعیت آن میتواند داخل حجروي و یا خارج حجروي و یا هر دو باشد مشاهده میگردند.

## کلسیفیکشن میتاستاتیک

### *Metastatic calcification*

*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 آيون هاي کلسیم دوراني دیده شود امکان دارد که ترسبات این کلسیم در نسج بين الخلائي بعضي از اعضا که اسید را از دست داده و داراي یک بخش الکلي میباشند مانند: معده، توبول هاي کلیوي، جدار هاي الویولهاي ریه، اورده ریوي و شرايين سیستمیک صورت میگیرد. وقایع که سبب افزایش کلسیم آيونی دوراني می گردد عبارتند از:

هایپر پارا تایرویدیزم (*Hyperparathyroidism*) و افراز زیاد (*PTH*), تومور هاي که استخوان را تخریب می کنند مانند *multiple myeloma*, امراض ناشی از تشوشات *Vit.D*, عدم کفایه کلیه که سبب احتباس فاسفورس شده و در نتیجه سبب *Hyperparathyroidism* ثانویه میگردد.

#### مور فولوژی:

از نظر مور فولوژی، ترسبات کلسیم درین نوع کلسیفیکشن مشابه کلسیفیکشن دیستروفیک میباشد. اگرچه کمتر باعث نقصان وظیفوي در اعضا میگردد، ولي کلسیفیکشن هاي وسیع میتاستاتیک در ریه ها سبب تغییرات رادیولوژیک و نقصان در وظایف تنفسي گردیده و هم در کلیه ها، سبب نفرو کلسینوز و نقصان در وظایف کلیه ها شده میتواند.

## انواع تطابق حجروي

تطابق شامل تغييرات برگشت پذير در تعداد، اندازه، شکل و فعاليت ميتابوليک يا وظيفوي حجرات در پاسخ به تغييرات محيط ميباشد. طوري که در بالا تذکر داده شد حجره در مقابل ازدياد تنبهاات خارجي به شکل هايپر پلازي و هايپر تروفي و در مقابل کم شدن تغذي و فکتورهاي رشد با اتروفي پاسخ ميدهد. پروسه تغير حجروي از يک نوع به نوع ديگر حجره بنام ميتاپلازيا ياد ميشود که ذيلاً در مورد شان بحث ميگردد:

### هايپر تروفي (*Hypertrophy*)

هايپر تروفي يعني افزايش جسامت حجرات و افزايش در جسامت يک عضو بدون افزايش تعداد حجرات آن است، که اکثراً در مقابل افزايش بارکاري در حجراتي که قابليت انقسام را ندارند بوجود ميآيد. لذا عضوي که هايپر تروفي نموده حجرات جديد در آن بميان نيامده و حجرات آن متورم نشده بلکه ازدياد در ترکيب پروتئينهاي ساختماني و تعداد ارگانيل هاي داخل حجروي آن بوجود آمده است. هايپر تروفي ميتواند بصورت فيزيولوژيک يا پتالوژيک بوده، همچنان ممکن است يک هايپر تروفي خالص يا مختلط با افزايش در تعداد حجرات ديده شده که درين صورت اصطلاح هايپر تروفي و هايپر پلازي با هم استعمال مي گردند.

افزايش جسامت الياف عضلات اسکلتيني در وزنه برداران مثال هايپر تروفي فزيولوژيک مي باشد عضلات مخطط اسکلتيني چون قابليت انقسام راندارند در مقابل تقاضاي زياد هايپر تروفي مينمايند مثال خوب هايپر تروفي پتالوژيک افزايش اندازه بطين چپ به اثر فرط فشار خون يا امراض دريچهء ابهر مي باشد که چون اين عضله قابليت انقسام راندارد در صورت بار زياد فرط فشار خون و يا نقص در دسامات قلبي هايپر تروفي مينمايند. از مثال هاي هايپر تروفي که با هايپر پلازي همراه است ميتوان از

افزایش قابل ملاحظه رحم در طول حاملگی که در نتیجه تحریک استروژنی، هیپر تروفی عضله ملساء و هایپر پلازی آن با هم رخ میدهد نام برد. (۱۸)

### هایپر پلازی (Hyperplasia)

هایپر پلازی عبارت از؛ ازدیاد در تعداد حجات یک عضو و یا نسج است که در مقابل تنبیه هورمونها و دیگر فکتورهای رشد در انساجی ایجاد می گردد که حجات آن قابلیت تقسیم شدن را دارند. اگرچه هایپر پلازی و هایپر تروفی دو پروسه مجزا هستند ولی اکثراً باهم واقع و با عین تنبهاات خارجی آغاز میگردند. بطور مثال نشونمای رحم در اثر هورمون باعث ازدیاد در تعداد حجات عضله ملساء و حجات اپیتیل و بزرگ شدن هردو نوع این حجات میگردد. هایپر پلازی در حجات باعث تولید DNA و انقسام گردیده در حالیکه هایپر تروفی باعث بزرگ شدن حجره گردیده بدون اینکه حجره به انقسام معروض گردد. هایپر پلازی میتواند فزیو لوژیک و یا پتالوژیک باشد.

هایپر پلازی فزیو لوژیک بدو نوع تقسیم میگردد:

هایپر پلازی هورمونی که مثال آن تزاید حجات اپیتیل غدوی پستان خانمها در هنگام بلوغ و در طی حاملگی میباشد که باعث ازدیاد ظرفیت و ظرفیت عضو میگردد.

هایپر پلازی معاوضی که بعد از قطع یک قسمت عضو دیده میشود. مثلاً بعد از قطع قسمتی از کبد (*partial hepatectomy*)، هرگاه نسج کبدی بعلت تومور و یا سایر اهداف برداشته شوند حجات باقیمانده سریعاً تکثر نموده (تقریباً بعد از دو هفته) کبد به سائز نارمل خود می رسد و بعداً پروسه هایپر پلازی متوقف می شود.

اکثر هایپر پلازیای پتالوژیک در اثر تحریکات هورمونی نامتوازن و فکتورهای رشد بوجود میآید؛ مثلاً هایپر پلازی اندمتر یوم که در اثر افزای زیاد استروجن و هایپر پلازی پروستات که در اثر ازدیاد تنبیه هورمونهای اندروجن صورت میگیرد. تحریکات در اثر

فکتورهاي رشد در هايپير پلازي ناشي از بعضي اتنانات ويروسي خاص نيز دخالت دارد. مطالعات نشان ميدهد که فکتور رشد درين پروسه مسئول هستند. ۱۸

### اتروفي (*Atrophy*)

هرگاه حجره مقداري ماده حجروي خويش را از دست داده و کوچک گردد به آن اتروفي حجروي گفته ميشود. حجرات اتروفیک ممکن دچار کاهش وظيفوي گردند و ولي مرده نيستند. کاهش جسامت یک عضو از اثر کاهش جسامت حجرات و هم کاهش در تعداد حجرات نيز که نظر به پروسه پتالوژیک يا فزيولوژیک اتفاق افتيده به اين نام ياد ميگردد.

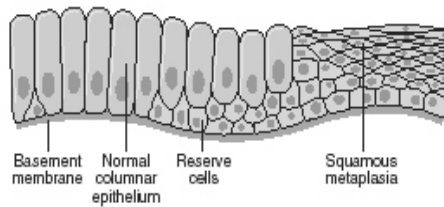
علل اتروفي شامل: تنقيص يا عدم کفايه تغذيه يوي باعث کاهش جسامت يا تعداد حجرات انساج، اعضا يا ناحيه از عضويت مي گردد. فشار روي یک نسج يا عضو، کاهش بار فزيکي از جمله بي حرکت ساختن عضو. مثالهاي آن عبارتند از: اتروفي عضلات اسکلتی هنگامیکه عضو را به اثر شکستگی مدت یکماه يا بيشتربه گچ مي گيرند به اثر عدم استفاده از عضلات بوجود مي آيد. از بين رفتن تحریک اندوکرين که ميتوان از اتروفي تخمدانها در دوران *Menopause*، از بين رفتن تحریک عصبي و پيري ميباشند. ميخانيکيت آن بدرستي دانسته نشده و لي یک عدم توازن بين سنتيز و تجزيه پروتئين رخ ميدهد، يعني ترکيب پروتئين کم گرديده و تجزيه آن زيادتر ميگردد. (۱۸)

### ميتاپلازيا (*Metaplasia*)

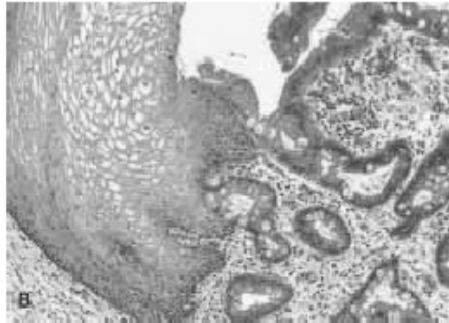
ميتاپلازيا یک تغير قابل برگشت است که طی آن حجرات خوب تفريق شده یک نسج به نوع ديگر حجرات پخته تبديل شده، در حقيقت نوعي از تطابق حجروي در مقابل سترس دوامدار است، تا حجرات که قابليت اجرائي و ظايف در مقابل سترس را دارند جاگزين حجرات اصلي گردند. اين حالت ممکن است سبب کاهش قدرت وظيفوي عضو گرديده و



هم قابلیت تحول به خباثت را افزایش بخشد. مثالهاي عمومي و عمده آن: تبدیل شدن اپتیل استوانه اي کاذب سیلیادار طرق تنفسي در اثر تخریش دوامدار در اثر دود سگرت، به اپتیل خشت فرشي مي باشد. و هم ميتوان از تغییر یافتن اپتیل مخاطي عنق رحم به نوع خشت فرشي نام برد. از طرف ديگر در مريضان مصاب *Reflux Esophagitis* اپتیل نهايت سفلي مري از نوع خشت فرشي به نوع مخاطي استوانه اي که در امعاء موجود است تبدیل میگردد.



A



B

شکل ۱-۱۰: تبدیل شدن اپتیل خشت فرشي مري به اپتیل رسیده و پخته استوانه ئي. (۷۶)

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 فرشي تبدیل می گردد. در کمبود *vitamin A* نیز میتاپلازی دیده میشود چون این ویتامین و *retinoic acid* در تنظیم نشونما و تفریق پذیری حجرات رول مهم دارد. (۱)

بصورت خلاصه ميتوان گفت كه: ميتا پلازي تغيير در فينوتايب حجرات تفريق شده در مقابل به تحريك مزمن است تا اينكه حجره بهتر بتواند تنبهاات را تحمل نمايد.

### پيري حجروي (Cellular Aging)

پيري همراه با تغييرات و ظيفوي و ساختماني تقريبا در تمام اعضا و سيستمها ميباشد. در انسانها پيري تحت تاثير فكتورهاي جنيتيك، رژيم غذايي، وضعيت اجتماعي، وقوع امراض مانند اتروسكليروزس، ديابت و اوستيو ارترايت بوده. بعلاوه شواهد نشان داده است كه تغييرات سني ايجاد شده در حجرات بخش مهم پيري عضويت را تشكيل داده است. درينجا از پيري حجروي بحث ميگردد چون وقوع مكرر آسيبهاي غيركشنده حجروي حجرات را بطرف مرگ برده و يا ظرفيت پاسخ به آسيب را در آنها كم ميسازد. پيري حجروي نتيجه كم شدن پيشرونده قدرت تكثري حجروي بوده و گذشت سالهاي عمر باعث تجمع محصولات تخريبي اجزاي حجروي در حجرات ميگردد.

#### تغييرات ساختماني و بيوشيميك با پيري حجروي

مايتوكاندرياي فصيصي واكيول دار پليومورفيك (*Pleomorphic*)، كم شدن اندوپلازميك ريتيكلوم، دستگاه گلجي كج و معوج همراه با تجمع مواد رنگه لپوفوسين (*lipofuscin*) كه نشاندهنده پراوكسيدشن شحميات است ديده شده. تضعيف *Oxidative phosphorylation* در مايتوكاندريا، تركيب نوكلئيك اسيد، پروتينهاي ساختماني و انزايماتيك، رسپتورهاي حجروي و فكتورهاي همانند سازي حجرات (*transcription factors*) بوجود آمده. حجرات پير ظرفيت كم استفاده از مواد غذايي براي ترميم كروموزومها تخريب شده دارند.

كم شدن قابليت همانند سازي حجرات (*transcription factors*): تيوري قابليت محدود توليد مثل يا نسخه برداري حجرات از يك تجربه ساده منشاء گرفته است كه

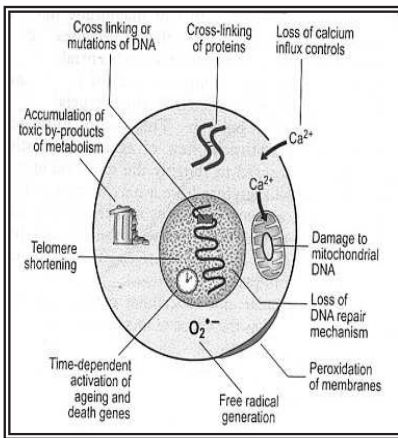
چنين است: كشت نسجي فيرو بلاست نورمال انساني صورت گرفته و ديده شده كه فيرو بلاست انسان كاهل قابليت توليد مثل محدود داشته ولي از اطفال تعداد تكثر زيادتر نظر به شخص كاهل را نشان داده است و برعكس از اشخاص كه مصاب پيري زودرس يا *Werner syndrome* بوده اند بعد از تعدادي انقسام قابليت انقسام فيرو بلاست هاي شان توقف نموده و غير قابل انقسام شده اند. ميخانيكي كهولت تكثيري حجرات انساني را از اثر کوتاه شدن پيشرونده تيلومرها ميدانند. در تكثر حجرات سوماتيك قسمت كوچكي از تيلومر تكثير نميشود و تيلومر بصورت پيشرونده کوتاه ميشود با کوتاه شدن تيلومر ممكن است انتهاي كروموزوم بخوبي حفاظت نشده بشكند و باعث شروع سيگنال توقف سيكل حجروي گردد. طول تيلومر بواسطه انزيم تلومراز حفظ ميشود، فعاليت تلومراز در ژرم سلها وجود داشته در حجرات سوماتيك وجود ندارد. با ازدياد سن حجره، تلومر کوتاه و کوتاه تر شده و از دوران حجروي خارج ميگردد و در نتيجه ديگر، حجرات جديد توليد نميشوند تا، جانشين حجرات مرده گردند. در حجرات سرطاني تلومراز دوباره فعال شده و در نتيجه تلومرها کوتاه نميشوند

تجمع تخريبيات ميتابوليكي و جنيتيكي:

پيري حجروي عبارت از برهم خوردن بيلانس بين تخريبيات ميتابوليكي و ترميم اجزاي حجروي است. در طي پروسه ميتابوليزم حجروي و اوكسيد اتيو فسفوريلاشن يكتعداد راديكال هاي آزاد بصورت محصول ثانوي توليد شده كه اين راديكالها ميتواند باعث تغييرات در پروتينها، ليپيدها و نوكلئيك اسيد شوند. مقدار تخريبيات اوكسيد اتيو نظر به طول عمر زياد گرديده و علت عمده پيري را تشكيل ميدهد.

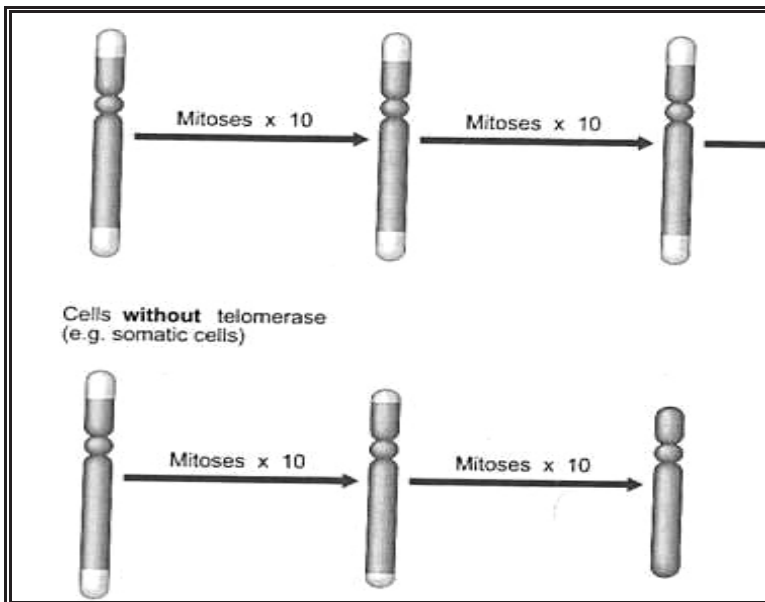
تغييرات در طول عمر در گروههاي مختلف حيوانات متناسب با توليد راديكالهاي سوپراوكسايده است كه توسط مايتوكاندريا توليد ميگردد. چون اين راديكالها باعث

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



بصورت عموم عوامل ذیل سبب پیری میگردند:

- *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

#### تعریف

التهاب عبارت از عکس العمل مغلق عضویت در مقابل فکتور های آسیب رساننده، مانند میکروب ها و حجرات تخریب شده نکروتیک است؛ که باعث عکس العمل و عایبی، مهاجرت و فعال شدن لیوکوسیتها و عکس العمل عضویت میگردد. عکس العمل التهابی همراه با پروسه ترمیم میباشد.

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

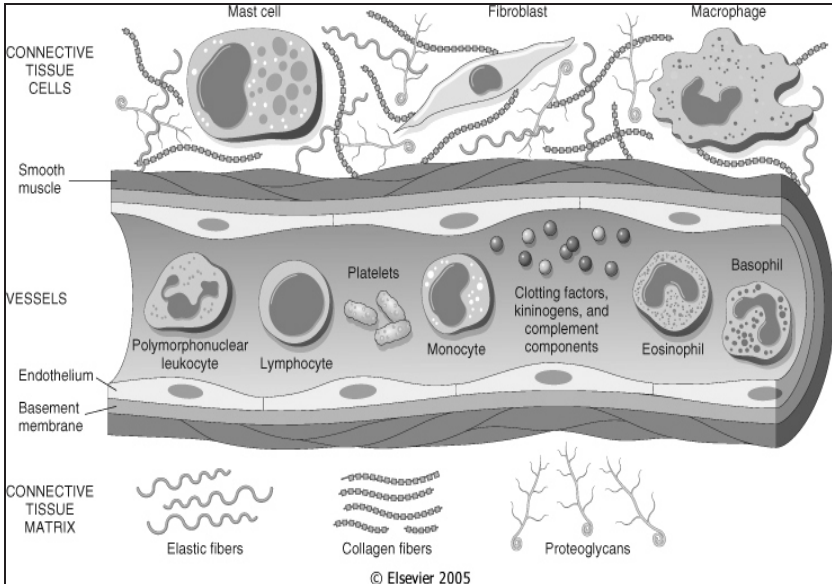
اساساً التهاب پاسخ محافظوي بوده که هدف نهایی آن خلاص شدن از شر عامل آسیب (میکروب، توکسین) و عواقب آن (حجرات و انساج نکروتیک) است. از طرفی پروسه های التهاب و ترمیم میتوانند مضر نیز باشند. بطور مثال امراض مزمن معمول مانند *Rheumatoid Arthritis*، اتیروسکلیروزیز و یا فبروز ریه میتوانند تهدید کننده حیات باشند؛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

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

### التهاب حاد (*Acute Inflammation*)

عبارت از عکس العمل فوری عضویت برای حذف عامل آسیب جبروی است. التهاب عمل محافظتی خود را از طریق رقیق 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 نسج نکروتیک را که از اثر آسیب بوجود آمده تجزیه میکنند. از طرف دیگر لوکوسایتها خودشان از سبب آزاد کردن آنزیمها، وساطت کننده های کیمیاوی و رادیکالهای توکسیک، التهاب را طولانی تر میکنند. پاسخ التهابی متشکل از دو بخش عمده یعنی عکس العمل و عایبی (*Vascular Reaction*) و عکس العمل جبروی *Cellular Reaction* میباشد. حجرات و مالیکول های دفاعی میزبان در دوران خون موجود میباشد و هدف عکس العمل دفاعی؛ انتقال شان به محل آسیب نسجی و انتان است. بسیاری حجرات دورانی شامل: نوتروفیلها، مونوسیتها، لمفوسیتها، بزوفیلها، ائوزینوفیلها و صفيحات دمويه و بسیاری حجرات نسج منضم مانند *Mast Cells* که در ارتباط نزدیک او عيه قرار دارند، فبروبلاستها، مکروفاژهای مقیم نسج منضم و ماده بین الجبروی شامل مترکس خارج جبروی، پروتئینهای ساختمانی مانند کولاژن، الاستین و گلايکوپروتئين های چسباننده چون

*Laminin* و *Fibronectin* و پروتئوگلیکان که ماده‌ی اخیر در ترکیب غشای قاعدوی نیز شامل اند درین پروسه‌ی ذیدخل هستند (شکل ۱-۲) (۱)



شکل 1-2- عکس العمل التهابی حاد و مزمن و اجزای 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 *Chronic*) تقسیم مینمایند. در التهاب حاد، عکس العمل التهابی بطور سریع و ناگهانی شروع شده و از چند دقیقه الی چند ساعت تا ۱-۲ روز طول میکشد.

اعراض و علائم یا نشانه‌های اصلی التهاب از تغییرات و عایبی و رویدادهای حجروی

حاصل میگردد عبارتند از:



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

دو علامت اساسی دیگر التهاب که عبارتند از:

Dolor درد (Pain) و اختلال وظیفوی (Loss of Function) از سبب آزاد شدن

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

التهاب حاد دو جزء اساسی دارد:

۱- تغییرات و عائی: شامل تغییرات

ایجاد شده در قطر اوعیه است که سبب

ازدیاد جریان خون میگردد و تغییرات

ساختمانی که در نتیجه آن پروتئینهای

پلازما اوعیه را ترک میگویند میباشد.

۲- وقایع حجروی: شامل مهاجرت

لوکوسیتها از اوعیه (emigration)

کوچک و تجمع آنها در محل حادثه

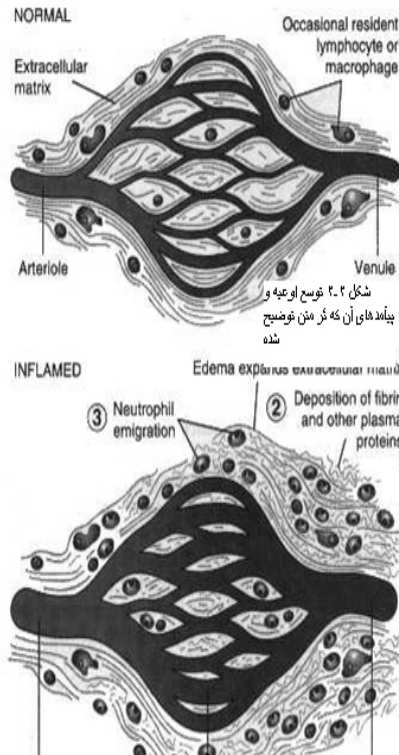
لوکوسیتهای اصلی در التهاب حاد

نوتروفیلها هستند.

عکس العمل و عایی و پاسخ حجروی در

هر دو التهاب حاد و مزمن توسط

فکتورهای کیمیایی که از پروتئینهای



پلازما و حجرات تولید میشوند، و ساطت میگردند، التهاب وقتی ختم میگردد که عامل

آسیب برطرف شده و تولید میدیاتورها قطع گردد. (۱)

منبهات التهاب حاد

التهاب حاد ممکن است توسط عوامل مختلف تنبیهی آغاز گردد:

- ۱- انتانات: مانند باکتری ها، ویروس ها، پارازیت ها و فنگس ها.
- ۲- ترضیضات: ترومای نافذه و غیر نافذه توسط عوامل میخانیکي مانند قطع و پارچه شدن نسج، شق عملیات جراحی و غیره.
- ۳- نکروز نسجي: بنا بر هر علتی که باشد از جمله: انفرکتوس میو کارد و عوامل کیمیاوی و فزیکی.
- ۴- عکس العمل های معافیتی: در برابر عوامل خارجی و خودی.
- ۵- جسم اجنبی؛ مانند بخیه و قیح جمع شده و غیره.

### تغییرات در قطر او عیه و جریان خون

#### *Changes in Vascular Flow and Caliber*

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

\* توسع او عیه: بعد از تقبض و عایی کوتاه مدت که در حدود چند ثانیه دوام میکند اتساع در شریانچه ها رخ داده، که سبب افزایش جریان خون بصورت موضعی در بستر شعریوی میگردد، که بصورت احمرار و گرمی در ناحیه متبازز میگردد. ضیاع مایعات باعث تراکم کریوات سرخ خون و ازدیاد غلظت خون و در نتیجه 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

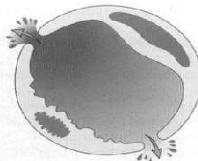
لوکوسیتها مخصوصاً نوتروفیلها، از جریان خون خارج و در سطح اندوتیل تجمع یافته که این حالت بنام حاشیه‌گزینی یاد می‌گردد.

\* افزایش قابلیت نفوذیه جدار او عیه: در ابتدائی ترین مراحل التهاب با توسع ارتیریولها و ازدیاد فشار هایدروستاتیک 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 پلازما و

حجرات خون به داخل فضاهاي نسجی زیاد گردیده که *Exudate* التهابی را تشکیل داده و باعث تورم نیز میشود.

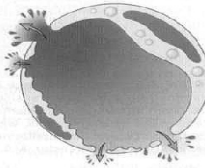
#### Gaps due to endothelial contraction

- Venules
- Vasoactive mediators (histamine, leukotrienes, etc.)
- Most common
- Fast and short-lived (minutes)



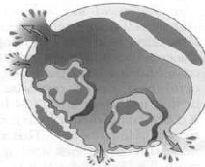
#### Direct injury

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



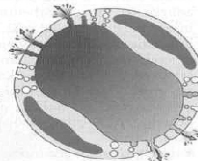
#### Leukocyte-dependent injury

- Mostly venules
- Pulmonary capillaries
- Late response
- Long-lived (hours)



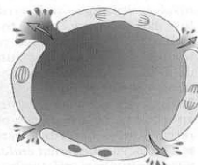
#### Increased transcytosis

- Venules
- Vascular endothelium-derived growth factor



#### New blood vessel formation

- Sites of angiogenesis
- Persists until intercellular junctions form



علامت مهم (*Hall Mark*) التهاب حاد ازدیاد قابلیت نفوذیه او عیه میباشد که نتیجه آن خروج مایع غنی از پروتئین (اگزودات) در فضاي خارج و عایی است. با از دست دادن پروتئین پلازما فشار اسموتیک داخل او عیه کم و فشار اسموتیک و هایدروستاتیک مایع نسجی زیاد گردیده، باعث تورم یا اذیما می‌گردد. تبادل نورمال مایعات و قابلیت نفوذیه نورمال او عیه

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

میخانیکیتهای ذیل باعث ازدیاد قابلیت نفوذیه او عیه می‌گردد:

پیدایش فاصله بین حجرات در نتیجهٔ تقبض اندوتیل

بالای وینولها

هستامین و لوکوترین

سریع و کوتاه مدت، (۱۰-۱۵) دقیقه

آسیب مستقیم

شریانچه‌ها، شعریه‌ها و وینولها

در اثر توکسینها، سوختگیها و مواد کیمیاوی

سریع و طویل‌المدت (ساعتها و روزها)

آسیب وابسته به لوکوسیتها

اکثر آوینولها، شعریه ریه‌ها و کلیه‌ها، پاسخ مؤخر و طولانی مدت.

ازدیاد عبور حجرات از داخل او عیه به خارج آن، محل تاثیر ونولها، تحت تاثیر فکتورهای رشد مشتق از اندوتیل.

ساختن او عیه جدیده

در محل *Angiogenesis*

دوام الی برقراری اتصالات حجروی.

## رویدادهای حجروی (Cellular Events)

سلسله مهاجرت لوکوسایتها از مجرای او عیه در نسج بین‌الخلالی به مراحل ذیل تقسیم

می‌گردد:

## حاشیه‌گزینی (Margination)

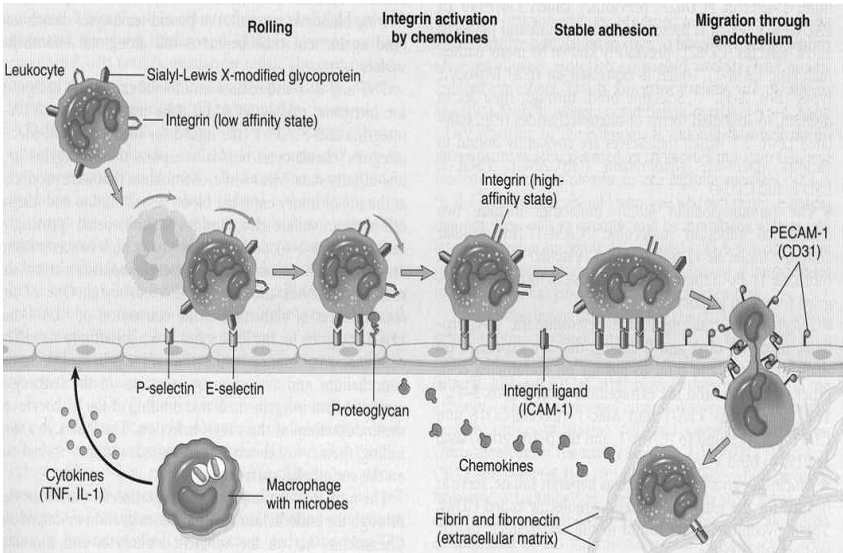
در حالت نورمال در خون در حال جریان در وینولها، کریوات سرخ در محور مرکزی قرار داشته و این امر باعث راندن کریوات سفید بطرف جدار او عیه می‌گردد اندوتیل بصورت نورمال با حجرات دورانی اتصال نمی‌نماید و نه هم عبور شانرا ممانعت مینماید. در موقع التهاب که جریان خون به رکودت مواجه می‌گردد. تغییرات همودینامیک برقرار 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 لوکوسایت‌هایی 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 قاعدوی قرار گرفته، به تعقیب آن غشای قاعدوی را عبور نموده و داخل ساحه خارج و عایی می‌گردند. نوتروفیلها، مونوسیتها، لمفوسایتها، ائوزینوفیلها و بزوفیلها بدین ترتیب میتوانند مهاجرت نمایند. (۱)

## چسبندگی و عبور لوکوسیتها

چسبندگی لوکوسایت‌ها به اندوتیل او عیه یا *Adhesion* در نتیجه تأثیر متقابل مولکول‌های مخصوص چسبندگی (*Adhesion Molecules*) که بر روی کریوات سفید (لوکوسایتها) و سطح اندوتیل او عیه وجود دارند، پیدا میشود. یکتعداد مالیکولهای چسباننده که بالای اندوتیل و لوکوسایتها قرار دارند توسط میدیاتورهای کیمیاوی و سایتوکینها که خاصیت شیموتاکتیک دارند، تنظیم میشوند. آخذه‌هایی که درین عملیه رول دارند، متعلق به چهار گروپ مالیکولها میباشند: سلکتین‌ها، فامیل بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها، انتگرینها و گلایکوپروتئین‌های شبیه میوسین.

بعضی واسطه‌های 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 یا فشار از محل اتصالات بین الحجروي مهاجرت میکنند که این حرکت لوکوسیتها بنام دیایدیز یاد میگردد، که در وینولها و شعریه ها رخ میدهد. بعد از عبور از اندوتیل با افزاز کولاجیناز غشای قاعدوی را تجزیه نموده و از آن نیز عبور میکنند.



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

#### حرکت بطرف محل آسیب (*Chemotaxis*)

بعد از خروج از او عیه حرکت بطرف محل آسیب را شیموتاکسیس گویند. تمام گرانولوسیتها، مونوسیتها و کمتر لمفوسیتها به تنبها شیموتاکتیک پاسخ میدهند در این مرحله لوکوسیت های متحرک که از جدار او عیه و از بین حجرات اندوتیل عبور نموده

و به فضا های خارج او عیه مهاجرت مینمایند ، به طرف انساج تخریب شده و کتله های باکتریایی حرکت میکنند. بسیاری مواد و عوامل که بنام *Chemotactic Factor* موسوم اند و سبب سرعت لوکوسیت ها بطرف محراق مرض میشوند ، عبارت اند از یکتعداد عناصر داخل المنشأ و خارج المنشأ که میتوانند شیموتاکتیک باشند (۱۰/۳۲۳)

معمولترین عناصر خارج المنشأ ، محصولات باکتریایی هستند. از عناصر داخل المنشأ ، اجزای سیستم کامپلمنت مانند *c5a* ، لوکوترین *B4* را میتوان نام برد. بخاطر باشد که لوکوسیت های نوتروفیل دارای *Peptide* هایی هستند که برای مونوسیت ها *Chemotactic* بوده و نوتروفیل ها پس از خروج از او عیه به عنوان یک محرک برای مهاجرت مونوسیت ها عمل مینمایند.

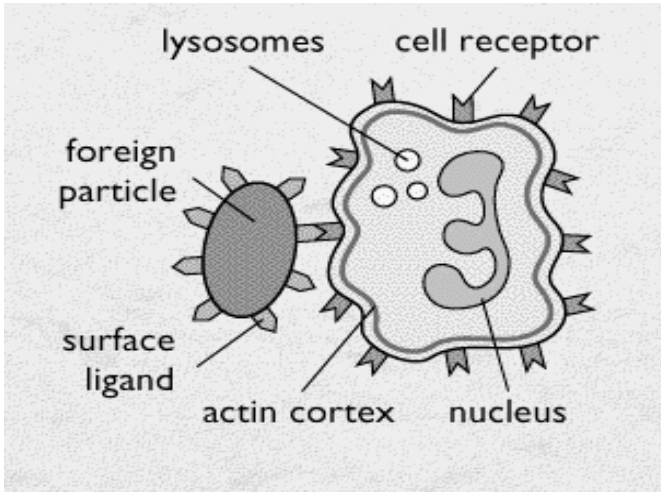
نوع لوکوسیت های مهاجرت کننده بر اساس طول مدت پاسخ انتهایی (حاد و یا مزمن) متفاوت است. چنانچه در مرحله حاد طی ۲ الی ۲۴ ساعت اول نوتروفیلها غالب بوده و در طی ۲۴-۴۸ ساعت توسط مونوسیتها جایگزین میگرددند. (۱)

(فعال شدن لوکوسیتها)

میکروبیها ، محصولات حجرات نکروتیک ، مغلق انتیجنت انتیبادی و فکتورهای شیموتاکتیک ، باعث بوجود آمدن عکس العملهای دفاعی لوکوسیتها (نوتروفیل ، مونوسیت و مکروفاژ) میگرددند که تحت عنوان فعال سازی لوکوسیتها قرار دارند. فعال شدن لوکوسیتها موجب فگوسیتوز، تولید موادی که منجر به تخریب میکروبیهای فگوسیتوز شده و پاکسازی انساج نکروتیک، تولید واسطه های انتهایی و سایتوکینها میگردد.

#### فگوسایتوزیس (*Phagocytosis*)

فگوسایتوز و آزاد شدن انزایمهای نوتروفیلها و مکروفاژها مسئول از بین بردن عوامل آسیب رسان میباشد ، فگوسایتوز دارای سه مرحله است:



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

#### ۱. شناخت و تماس *Recognition and Attachment*:

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

#### ۲. احاطه نمودن (*Engulfment*) و ساختن و اکیول فاگوسایتیک:

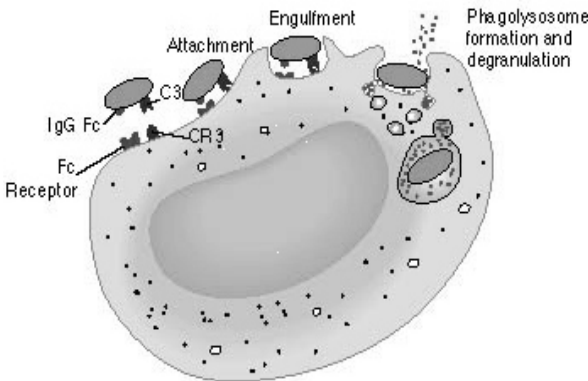
در این مرحله فاگوسیتها استتالاتی از سائیتوپلازم و غشای خود را بصورت پاهای کاذب به دور باکتریها یا ذرات دیگر حلقه میکنند و باکتری را در یک و اکیول *Phagocytic* بنام *Phagosome* محصور ساخته و بداخل خود میکشاند. در این وقت لایزوزومهای حجره با فاگوزوم تماس حاصل نموده و غشای فاگوزوم با لایزوزوم وصل شده و یکی میشوند و تشکیل *Phagolysosome* را میدهند که در آن انزایمهای



لایزوزومال آزاد میشوند و این آنزیم‌ها شامل *Hydrolase, Protease* های خنثی لایزوزوم، *Myeloperoxidase* و غیره میباشند.

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

نوتروفیل‌ها بطور فعال فاگوسایتیک بوده خصوصاً در مواقعی که به انساج التهابی مهاجرت مینمایند و از سبب داشتن ذخایر *Glycogen* کافی و سیستم آنزیمی فعال میتوانند توسط عملیه *Glycolysis* در محیط *Anaerobic* آگزودت به حرکت و فاگوسیتوز بپردازند و در بلع باکتریها نقش عمده ای داشته باشند. بنابراین بعلت اینکه بعد از مصرف آنزیم های فوق قادر به سنتز آنزیم ها نمیشاند پس از فعالیت فاگوسیتی میمیرند و در انساج بیش از ۲۴ تا ۴۸ ساعت زنده نمی مانند. مهمترین مواد جهت کشتن میکروبها اکسیژن عکس العمل دهنده (*ROS*)، *NO* و آنزیمهای لایزوزومی میباشند. تجزیه میکروبهای مرده با هایدرالایزهای اسیدی لیزوزومی صورت میگیرد.



شکل ۵-۲: احاطه نمودن جسم اجنبی که قبلاً توسط کامپلنت و یا آنتیبادی آپسونایز گردیده و تجزیه آن توسط آنزیمهای نوتروفیل و تجزیه دانه های نوتروفیل (. Copyright © 2004, 1999)

( by Elsevier Inc

مونوسیت های خون که ۲۴ ساعت بعد از شروع التهاب در انساج مائوف ظاهر شده و به ماکروفاژها تبدیل میشوند، برعکس نوتروفیل ها دارای ذخایر *Glycogen* کمتر بوده. قادر به تهیه و ترکیب لایزوزوم و انزایم های لایزوزومال هستند و بعد از فعالیت فاگوسیتی قادر به ادامه زندگی بوده و در التهابات مزمن و طولانی اعمال خود را حفظ مینمایند. وظیفه عمده و اصلی ماکروفاژها 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 دانه های لایزوزومی لوکوسیتها صرفاً در فگولایزوزوم منحصراً نمانده بلکه در مسافات بین الحجروی آزاد میگردند، این عناصر باعث آسیب اندوتیل، تخریبات نسجی میگردند. علاوه بر ماکروفاژها و مونوسیتها و لوکوسیتها موجود در التهابات مزمن تعدادی عناصر مضر دیگر را نیز آزاد مینمایند. مثالهای از اثرات نامطلوب لوکوسیتها موجود در التهابات عبارت از تخریب الیاف الاستیک طبقه *Intema* او عیه و غشای قاعدوی آن و گلو میرول های کلیه میباشد. طوریکه تجمع نوتروفیل ها 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 شگفت انگیز نخواهد بود که بدانیم هرگونه نقصان جنیتیکی 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.

## واسطه های کیمیاوی التهاب (*Chemical Mediators*)

طوری که در مورد رویدادهای وعایی و حجروی التهاب حاد درین مبحث معلومات داده شد، لازم است تا واسطه های کیمیاوی که مسئول این رویدادها هستند نیز مطالعه گردند. تعدادی از واسطه ها توسط حجرات بصورت موضعی در محل التهاب تولید شده که اینها یا بصورت طبیعی در دانه های داخل حجروی قرار داشته و به محض فعال شدن افزاز 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 واسطه ها بصورت پیشقدم های غیر فعال تولید شده که در محل التهاب فعال میگردند (کامپلنتها، کینینها و فکتورهای تحریکی) این واسطه ها بعد از شکسته شدن پروتئولیتیک میتوانند فعالیت شانرا اجرا نمایند. تعدادی از واسطه ها ممکن است حجرات هدف را برای آزاد کردن مالیکول های موثر ثانوی تحریک نمایند.

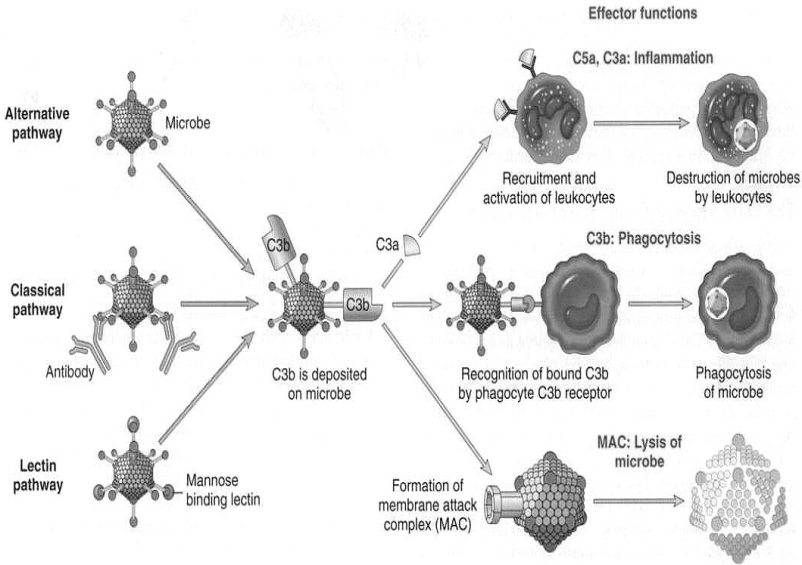
بعضی از واسطه ها به محض فعال شدن و آزاد شدن از حجره به سرعت از بین میروند مانند میتابولیت های اراشیدونیک اسید و یا غیر فعال شوند مانند کینین که توسط کینیناز غیر فعال میگردد.

واسطه های کیمیاوی با منشأ پلازما:

عبارتند از *Kinin* ها *Complement* و فاکتورهای انعقادی خون:

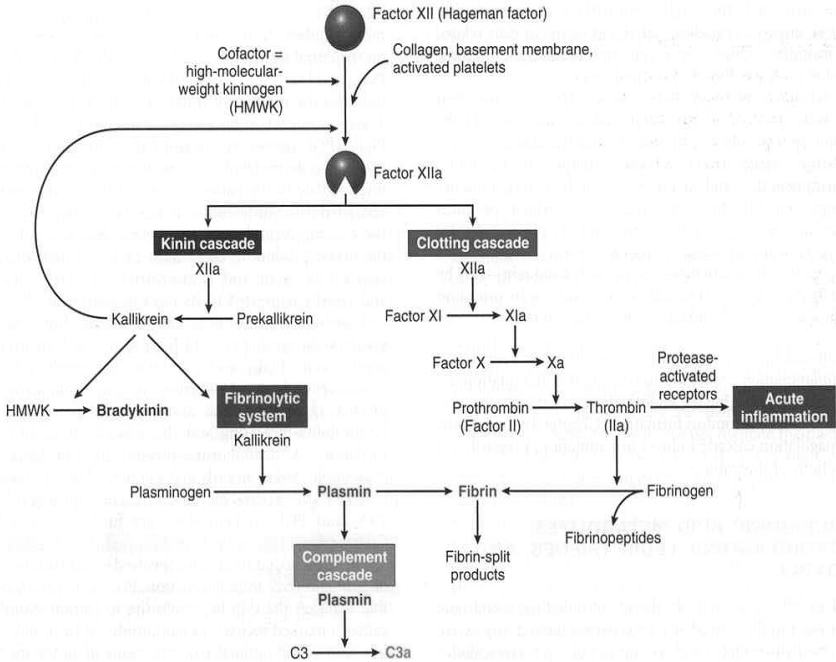
سیستم کامپلنت: سیستم *Complement* متشکل از ترکیبات پروتئینی میباشد که در سیرم موجود بوده و مهمترین آنها که شامل *C1-C9* هستند. در حالت طبیعی در پلازما بصورت غیر فعال وجود دارند. فعال شدن سلسله کامپلنت به سه طریق ذیل صورت میگیرد:

- ❖ *Classical pathway* که با تثبیت *C1* بالای کمپلکس انتیجین انتیبادی (*IgG, IgM*) (تنبیه میگردد).
- ❖ *alternative pathway* با اتصال با پولی سکراید های بکتریائی (مثلاً اندوتوکسین) و سایر اجزای غشای حجره میکروبی تحریک میشود، و شامل مجموعهء متفاوتی از پروتینهای حجروی 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* میشکند. *C3b* روی سطوح میکروبی و سطح حجره جایی که کامپلمنت فعال شده رسوب نموده سپس با *C3* کانورتاز یکجا شده و تشکیل *C5 Convertase* را مینماید که سبب شکستادن *C5* به *C5a* شده و مراحل نهایی تجمع *C5* تا *C9* را برای تشکیل *MAC (membrane attack complex)* آغاز مینماید. (۱)



**Kinin** ها: فعال شدن سیستم کینین در نهایت سبب تشکیل برادی کینین می‌گردد. برادی کینین نیز مانند هستامین سبب ازدیاد قابلیت نفوذیه او عیه، توسع شریانچه ها و انقباض عضلات ملسای جدار برانشها و هم در صورتیکه در جلد تزریق گردد سبب تولید درد می‌گردد. ولی این ماده به سرعت توسط کینینازهای تجزیه کننده که در پلازما و انساج موجود اند غیر فعال می‌گردند.

سیستم انعقادی خون: فکتور دو ا زده، در تماس با کولاجن غشای قاعدوی فعال شده و منجر به فعال شدن ترومبین می‌گردد. ترومبین، با شکستن فبرینوژن و تولید *Fibrin* سد دفاعی را در مقابل التهابات باکتریائی تشکیل داده و در التیام نیز شرکت دارد. همچنان ترومبین سبب تبدیل شدن *Fibrinogen* به فبرین و *Fibrinopeptide* های می‌گردد که سبب افزایش قابلیت نفوذیه او عیه و *Chemotaxis* لوکوسیت ها میشوند.



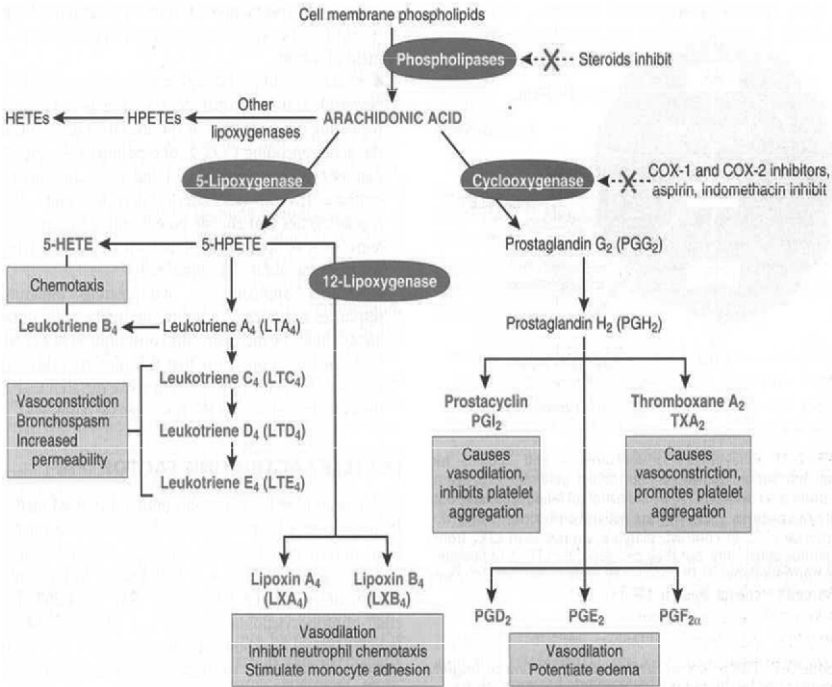
## ۲- واسطه‌های کیمیاوی با منشأ نسجی:

این واسطه‌ها متشکل از آمین‌های *Vasoactive* (*Serotonin*, *Histamine*) مشتقات *Arachidonic Acid* (*Prostaglandin*, *Leukotrienes*)، مرکبات *Lysosomal*، فاکتور های فعال کننده صفیحات دموی، محصولات لmfوسیت ها و سایر مواد هستند.

۱- *Histamine*: این ماده در دانه های *Mast cell* ها *Basophile* های خون و صفیحات دموی وجود دارد. هیستامین سبب توسع شریانچه ها و افزایش نفوذ پذیری ونول ها در نیم ساعت اول التهاب میشود. طی مدت کوتاهی توسط هستامیناز غیر فعال میگردد. *Serotonin* نیز یک واسطه وازواکتیو از قبل ساخته شده، در دانه های *platelet* ها دریافت شده سبب توسع و عایبی و ازدیاد قابلیت نفوذیه شعریه ها میگردد.

## میتابولیت‌های اراشیدونیک اسید :

تحت تاثیر انزایم فسفولیپاز از فسفولیپید های غشای حجره اراشیدونیک اسید تولید میشود و اراشیدونیک اسید میتواند به دو مسیر ذیل داخل شود:



**Cyclooxygenase pathway -1** درین مسیر مدیاتور های ذیل تولید میشود:

1- **Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)** در صفيحات دمويه که دارای انزایم *thromboxan synthetase* میباشد ساخته شده سبب تقبض او عيه و تجمع صفيحات میگردد.

2- **prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)**: در حجرات اندوتیل که دارای انزایم پروستاگلین سنتتاز

میباشند، ساخته شده اثر آن برعکس TXA<sub>2</sub> بوده یعنی سبب توسع او عيه و نهی تجمع صفيحات میگردد.

۳- *PGD2, PGE2, PGF2α*: سبب توسع او عیه میگردند.

*Lipoxygenase pathway-II*: درین مسیر مدیاتور های ذیل تولید میگردد:

۱- لوکوترین ها: *LTB4* سبب *chemotaxis* میگردد. *LTC4, LTD4, LTE4* سبب *vasoconstriction* از دیاد قابلیت نفوذیه و تقبض برانشها میگردند.

۲- لیپوکسین ها: *LXB4* و *LXA4* سبب نهی شیمو تاکسیس، نوتروفیلها شده یک انتاگونیست لوکوترینهاست.

دو اهای استرویدی مانند دگزامتازون با نهی انزایم فسفولیپاز مانع تولید ارشیدونیک اسید از فسفولیپید های غشای حجره شده بدین ترتیب اثر ضد التهابی قوی شانرا اعمال میکنند. دو اهای ضد التهابی غیر استرویدی (*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 میگردد که بنوبه خود سبب محافظه غشای مخاطی معده از تاثیرات سوء اسید معده میگردند لذا نهی آن با این دو اها میتواند سبب گاستریت گردد. امروزه دو اهای ساخته شده که تنها *COX2* را نهی میکنند لذا التهاب را سرکوب کرده و بالایی معده تاثیرات سوء اعمال نمیکنند که میتوان از *celecoxib* نام برد.

محصولات لمفوسیتی: این مواد بنام *Lymphokins* موسوم بوده و از لمفوسیت های حساس شده نوع *T آزاد* شده و شامل *(MIF) Macrophage Migration Inhibition Factor* فاکتور های شیمو تاکتیک، *Lymphotoxin* و غیره هستند. سایتوکین ها (*Cytokines*):

*Polypeptide* های هستند که توسط بسیاری از حجرات بدن ساخته شده به عنوان واسطه های کیمیاوی التهاب دارای اهمیت هستند، مهمترین شان عبارت اند از: *(TNF) Tumor*



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

مکروفاژها از نایتریک اکساید برای کشتن میکروبها استفاده نموده و این ماده سبب توسع و عایبی و کاهش التصاق لوکوسیت و صفيحات بالای اندوتیل نیز میگردد.

## سیر التهابات حاد

طوریکه درباره واسطه های التهاب و تغییرات همودینامیک حاصل از آنها و رویدادهای حجروي توضیح داده شد، بوجود آمدن تغییرات در مسیر التهاب نظر به طبیعت و وسعت آسیب، محل آسیب، و قدرت دفاعی میزبان 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، التهابات پایان یافته و چون مدت کمی را در بر گرفته تخریبات 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 منظم یا *Fibrosis*: در صورتیکه تخریبات نسج اساسی زیاد بوده، یا تخریبات انساجی که قابل ترمیم نمیباشند صورت گرفته باشد، یا وقتی که اگزودات فبرینی زیاد باشد و یا وقتی که اگزودات فبرینی در اجواف مصلي درست رشف (جذب) نگردد، بوقوع میرسد. درین حالت نسج منظم در بین اگزودات روئیده و آنرا به یک کتله لیفی تبدیل میکند. این پروسه بنام *organization* یا تعضو یاد میشود. در بسیاری حالات انتانی تقیحی تجمع وسیع نوتروفیلها و تمیع نسجی باعث تجمع قیح میگردد. انساج تخریب شده جذب و یا به نسج فیروز 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 ریه ها میتواند بصورت محراق التهابی حاد آغاز شود (نومونیا) ولی در صورتیکه عضویت آنرا محو کرده نتواند باعث تخریبات و سیع نسجی گردیده و این تخریبات باعث ایجاد یک حفره برای دوام آن گردیده و حتی میتواند سبب آسسه های مزمن ریه گردد. (۱)

### التهاب مزمن *Chronic Inflammation*

التهاب مزمن، مدت طولانی (هفته ها و ماه ها) را در بر گرفته، 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 اکثراً علایم آن خفیف بوده که درین صورت باعث تخریبات نسجی شده و از جمله امراض معیوب کننده به شمار میرود مانند: *Rheumatoid Arthritis*

مشخصات التهاب مزمن: برعکس التهاب حاد که با تغییرات او عیه، اذیما و ارتشاح نوتروفیل ها مشخص میگردد، التهاب مزمن دارای خصوصیات ذیل است:

- ۱- ارتشاح حجات مونونوکلیر شامل: مکروفاژها، لمفوسیتها و پلازما سل ها
- ۲- تخریبات نسجی که توسط عامل مرضی و یا حجات التهابی روی میدهد.
- ۳- کوشش عضویت برای ترمیم انساج تخریب شده توسط نسج منضم یا فیروز همراه

باتکثر او عیه دموی کو چک (*angiogenesis*).

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

- اتانانات معند که توسط میکرو ارگانیزم های معین ایجاد میشوند مانند: باسیل توپرکلوز، عامل سفلیس (*Treponoma Pallidum*), ویروس ها و فنگس ها.
- معروض بودن به عوامل توکسیک بصورت دوامدار: مثلاً سلیکان *Si* که در ریه ها سبب *Silicosis* میشود. *Atherosclerosis* که در اثر سویه بلند تر لیپید های توکسیک خون ایجاد میشود.
- امراض التهابی به واسطه فرط حساسیت و عکس العمل های معافیتی یا *Autoimmunity* مثلاً استما برانشیل و *Rheumatoid Arthritis*. (۸)

### حجرات التهابی مزمن

*Chronic Inflammatory Cells*: در التهاب مزمن ارتشاح حجرات التهابی یک هسته ای از نوع ماکروفاژها، لمفوسیت ها، پلازما سل ها و زمانی هم اتوزینوفیل ها دیده میشوند.

مکروفاژها: جزء مهم *Mononuclear Phagocyte System* در تمام عضویت موجود بوده و عبارت از مونوسیت های خون محیطی و ماکروفاژ های نسجی میباشند و این ماکروفاژ ها متشکل از هیستوسیت های جیوب عقدات لمفاوی، حجرات *Kupffer* کبد، ماکروفاژ های جدار جیوب طحال و ماکروفاژ های اسناخ ریه، حجرات میکروگلیای دماغ میباشند. ماکروفاژها ممکن است فعال شده که در نتیجه افزایش اندازه حجره، افزایش لایزوزوم های و گرانول های افزای رخ داده و ظاهر شان مانند حجرات خشت فرشی گردیده بنابراین نام اپیتیلوئید یاد میگردند. سایتوکینهای افزاز شده از لمفوسیت های *T* بخصوص  $\gamma$ -*IFN*، اند و توکسین باکتریها و واسطه های التهابی و پروتئینهای مترکس خارج حجروی مانند فیرونیکتین سبب فعال شدن آنها میگردد. ماکروفاژها بعد از فعال شدن تعدادی از مواد

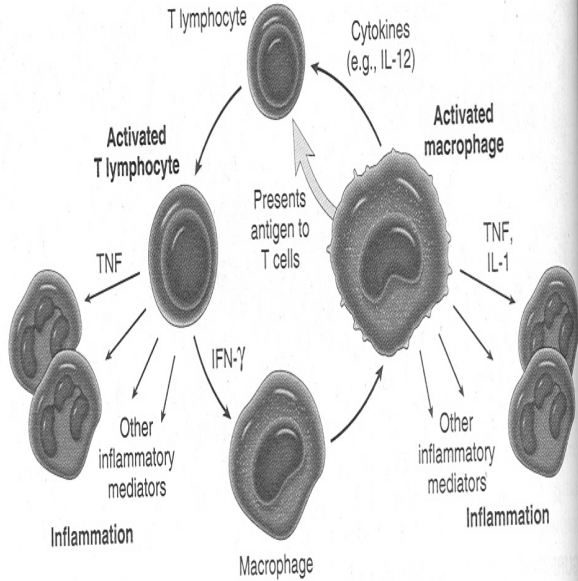
بیولوژیک فعال را ترشح مینمایند که در صورت عدم کنترل منجر به آفات نسجی و فبروز میگردد. وظایف شان عبارتند از:

فاگوسایتوزس باکتریها، پروتوزواها، پارچه های تخریب شده کریوات سرخ و *Pinocytosis* محلولات. افزاز انزایم های متعددی از قبیل *Protease* های خنثی (*Collagenase, Elastase*)، فعال کننده *Plasminogen*، *Hydrolase* های اسیدی مانند *Lysozym*، *Phosphatase*، *Lipase* و محدود ساختن انتشار ویروس ها در بدن.

### لمفوسیتها

هر دو نوع *T-lymphocyte* و *B-lymphocyte* حشرات متحرک بوده و تحت تأثیر شیموکینها فعال میشوند. لمفوسیت های *T* در التهاب مزمن دارای رابطه متقابل با مکرופاژها هستند. طوریکه مکرופاژها آنتیجن های پروس شده را بروی سطح خویش نمایش داده، سبب فعال شدن لمفوسیت ها گردیده و لمفوسیت های فعال شده تعدادی از میدیاتورها مانند *TNF* و *IFN-γ* را تولید نموده که این واسطه ها، فعال کننده مونوسیتها و مکرופاژها میباشد. مکرופاژهای فعال شده به نوبه خود سایتوکینهای مانند *IL-1* و *TNF* را آزاد میکنند که لمفوسیت ها و سایر حشرات را بیشتر فعال میسازد، محصول نهائی یک محرک التهابی میباشد که در آن مکرופاژها و حشرات *T* بصورت متداوم یکدیگر را به فعالیت واداشته تا اینکه آنتیجن مربوطه از بین برود.

در شکل شما روابط متقابل لمفوسیت تی و  
مکروفاژ را مشاهده مینمایند که یکدیگر را  
در از بین بردن میکروبیها تقویت مینمایند



پلازما سلها؛ شکل فعال شده لمفو سیتهای B بوده، که علیه آنتیجین های موجود در محل  
التهاب آنتیبادی تولید مینمایند.

اگزوزینوفیلها؛ در التهابات ناشی از آنتانات پرازیتی و عکس العمل های  
معافیتهی به واسطه IgE رول مهم دارند.

مست سلها؛ در نسج منظم تمام عضویت منتشر بوده در التهابات حاد و مزمن رول دارند.

### التهاب مزمن گرانولوماتوز

#### *Chronic Granulomatous Inflammation*

التهابات گرانولوماتوز عبارت از نوعی التهابات مزمن است، که با تجمع مکروفاژهای  
فعال شبیه اپیتیلوئید متصف بوده، گرانولوماها عبارت از ساختمان های دانه ای شکل  
هستند که از اجتماع حجات Epitheloid، لمفوسیت ها، حجات عظمی نوع Langhans و

گاهی پلازما سل ها و فبروبلاست ها بوجود می آیند. در بعضی از گرانولومها مرتبط با انتانات خاص از جمله توبرکلوز از اثرهای پوکسی و آسیب ناشی از رادیکال های آزاد ایجاد منطقه نکروتیک که دارای ظاهر گرانولر و پنیر مانند است (نکروز کازنوز) صورت میگیرد. گرانولوم ها میتوانند در پاسخ به تعدادی از میکروبها مانند میکوباکتریوم توبرکلوزیس، تریپونیمایلیدوم 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. تشکل گرانولوم عامل مهاجم را به طرز موثری محدود نموده و میخانیکیت دفاعی مفید محسوب میگردد. اگرچه تشکل گرانولوم همیشه منجر به ریشه کن شدن عامل مولد آن نميگردد و حتی فیروز ایجاد شده از آن میتواند وظایف عضو را مختل سازد.

## رول او عیه و عقدات لمفاوي در التهاب

### *Lymphatic and Lymph Nodes in Inflammation*

سیستم لمفاوي 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 نتوانسته خنثی میسازند.

لمفاتیک ها شبکه ظریفی هستند که در مقطع نسجی به مشکل قابل تشخیص اند. در التهابات جریان لمفاوي زیاد شده و در تخلیه اذیما و مایعات خارج حجروي کمک مینماید. چون اتصالات حجروي لمفاتیک ها محکم نمیباشد؛ فلذا مایع لمفاوي، مایعات خارج حجروي و حتی لوکوسیتها و بقایای حجروي نیز داخل او عیه لمفاوي میگردد. والوها در جمع آوری مایعات و جریان آن بطرف قلب کمک میکنند. در آسیبهای شدید انتقال عناصر مضر توسط این او عیه دریناژ گردیده لذا باعث التهاب ثانوي این

بخش‌ها گردیده می‌توانند. که التهاب او عیه لمفاوی را بنام (*Lymphangitis*) و التهاب عقدات لمفاوی 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 نمایند که به عقدات لمفاوی بزرگ و دردناک زیر بغل ختم می‌گردد.

بزرگ شدن عقدات لمفاوی درین حالت از سبب هایپرپلازی حجرات فگوسایتیک جدار سینوزوئید های عقدات لمفاوی بوجود آمده که بنام (*Reactive Lymphadenitis*) یا (*Inflammatory Lymphadenitis*) یاد میشود. سیستم لمفاوی 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 و لی 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، سحایا، کلیه‌ها و مفاصل محل مناسب برای غرس میکروب‌هایی است که از طریق خون می‌آیند و درین اعضا باعث اندوکاردیت، مننژیت، آبسه‌های کلیوی و التهاب انتانی مفاصل می‌گردند. (۱)

## نمونه‌های مورفولوژیک التهاب

التهاب از نظر شدت و وخامت، عکس‌العمل 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 *Exudate* زیاد، به رنگ زرد روشن مثل *Serum* بوده که نظر به اندازه ساحه تخریش شده می‌تواند از پلازما و یا هم از خود غشای مصلی تراوش نماید. مثلاً در آبله‌های (*Bulous*) جلدی که از سبب سوختگی پیدا میشود. غشا‌های مصلی مثل *Peritonium*

*Pleura, Pericardium*، و غشای *Synovial* مفاصل در جریان بعضی امراض مصاب این نوع التهاب میگردند. (۱)

- التهاب فبرینی یا *Fibrinous Inflammation*: در صورتیکه التهاب شدید تر باشد در نتیجه قابلیت نفوذ پذیری او عیه نیز زیاد تر گردیده و مالیکول های بزرگ فبرینوژن از آن عبور مینماید، در نتیجه فبرین در خارج او عیه ترسب مینماید، نمونه آن اکزودت فبرینی در التهابات مننژ، پریکارد و پلورا دیده میشود. اکزودت فبرینی ممکن است با پروسه فبرینولیز تجزیه و توسط مکروفازها پاک گردیده شفا یاب گردد، ولی در صورت ناتوانی در پاکسازی آن، فیرو بلاستها و او عیه دموی جدید در داخل اکزودت رشد نموده به نسج فیروز تحول نموده، که این حالت بنام (*organization*) یا تعضو یاد میگردد. در نهایت سبب تشکل ندبات و تشوشتات و وظیفوی عضو میگردد؛ بطور مثال، ارگنائیزشن یگ اکزودات فبرینی در پریکارد سبب تشکیل سکار متراکمی میگردد که جوف پریکارد را پل زده و وظیفه میوکارد را مختل میسازد.

- التهاب قیچی یا *Suppurative (Purulent) Inflammation*: درین نوع التهاب مقدار زیاد اکزودات قیچی متشکل از نوتروفیل ها و حجرات نکروتیک و مایع اذیما دیده شده که توسط عوامل میکروبی پیوژن (*Streptococci, Gonococci, Staphylococci*) بوجود میآید. از اثر انتشار عمیق میکروب مولد قیج در یک نسج و یا در اثر مدخله انتان ثانوی در نسج نکروتیک بوجود میآید. در اینحالت ممکن است محراق تقیچی در اعضای متراکم مثل دماغ، کبد، کلیه، ریه، عظام و غیره بوجود آید که به آن *Abscess* میگویند *Abscess* یک مجتمع قیچی محدود و موضعی است که محتوی آن اجساد باکتریها، لوکوسیت های تخریب شده و نسج تخریب شده ناحیه است. که دارای یک مرکز نکروتیک احاطه شده توسط یک طبقه از نوتروفیل ها در اطراف خود بوده، توسط او عیه متوسع و تکثر حجرات فیرو بلاست احاطه شده اند. (۱)



### • التهاب تقرحی *Ulcerative Inflammation*:

قرحه عبارت از ایجاد نقصان در سطح اپیتیل در هر محل (جلد، مخاط معده، کولون و یا اپیتیل 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، اکثراً در تحت آن التهاب حاد و مزمن موجود میباشد. اینحالت میتواند در اثر صدمات توکسیک و یا ترضیضی در سطح اپیتیل بوجود آید. در التهابات مزمن در اثر تهاجمات مکرر دیده میشود. در محیط قرحه تکثر فبرو بلاستها و تشکل اسکار و تجمع حرات التهابی مزمن دیده میشود. (۱)

### تأثیرات 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 *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* نامیده میشود.

این تغییرات عکس العمل در مقابل سایتو کینها است که تولید آن توسط محصولات باکتریایی از قبیل *LPS* و دیگر منبهات تنبیه میگردد. پاسخ مرحله حاد شامل تغییرات کلینیکی و پتالوژیکی ذیل است (۱)

#### ۱- تب

که با بلند رفتن معمولاً از  $1^{\circ}C$  الی  $4^{\circ}C$  درجه حرارت بدن مشخص میگردد، یکی از مبارزترین اعراض صفحه حاد است. بخصوص وقتی که همراه با انتان باشد. تب در مقابل

مواد ی که بنام مولد تب (*Pyrogens*) یاد شده و باعث تنبیه تولید پروستاگلاندین در حجرات و عایبی و محیط و عایبی 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 سایتوکینهای چون *IL-1* و *TNF* میگردند که اینها بنام پایروژنهای داخل المنشأ یاد میشوند و باعث ازدیاد انزایم (*Cyclooxygenases*) شده که این انزایم اراشیدونیک اسید را به پروستاگلاندین تبدیل مینماید. در هایپوتلاموس پروستاگلاندینها بخصوص *PGE2* سبب تولید نیورو ترانسمیترهایی (*Neurotransmitters*) شده که وظیفه تنظیم درجه حرارت را دارند 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 ذو حیاتین 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 نتیجنهای میکروبی زیاد میسازد.

## ۲- پروتئینهای مرحله حاد

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

*C-Reactive Protein (CRP)*، *Fibrinogen* و *Serum Amyloid A Protein (SAA)*

ترکیب این مالیکولها در حجرات کبد یا از اثر سایتوکینهای بخصوص از قبیل *IL-6* برای *Fibrinogen*، *IL-1* و یا *TNF* برای *CRP* و *SAA* صورت میگیرد. پروتئینهای مرحله حاد باعث آپسونایزیشن و تثبیت کامپلمنت بالایی حجره میگردند. بلند رفتن فبرینوژن سبب میگردد تا کریوات 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 سیستمیک تشکیل داده است. بلند رفتن *CRP* حالا بحیث یک نشانه خطر برای احتشای میوکارد در مریضان او عیه اکلیلی است. مصاب شدن پلکهای تیرو و سکلیروتیک او عیه 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*

*Leukocytosis* یک علامت معمول التهاب بوده بخصوص وقتی از اثر اتان باشد. تعداد لوکوسیتها به 15000-20000 فی میکرولیتر بلند رفته ولی بعضاً ممکن است به تعداد غیر معمول بلند رود یعنی 100000-40000 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 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 لوکوسیتها تخریب شده میگردد. بلند رفتن نوتروفیل در خون بنام نوتروفیلیا یاد شده که در اکثر اتانات باکتریایی دیده میشود.

در امراض ویروسی مانند مونونوکلئوز اتانی، کله چرک و سرخکان تعداد لمفوسیتها بلند رفته و بنام *Lymphocytosis* یاد میگردد. بعلاوه در یکتعداد 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 ویروس ها، *Rickettsiae* ها و یکتعداد *Protozoa* ها همراه با کم شدن تعداد لوکوسیت های دورانی (*Leukopenia*) بوده و همچنان لوکوپینیا در امراض ضعیف کننده چون کانسر و توبرکلوز منتشر دیده میشود. از اعراض سیستمیک دیگر التهاب میتوان از دیاد نبض، افزایش فشار خون، کمی تعرق (چون جریان خون از جلد به او عیه عمیق تر بخاطر جلوگیری از ضیاع حرارت تغییر نموده)، تکان خوردن، لرزه (احساس سردی به علت تنظیم مجدد حرارت بدن توسط هیپوتلموس)، بی اشتهايي، بیخوابي و احساس ناراحتي که شاید از تأثیر سایتوکینها بالاي حجرات دماغ را نام برد. (۱)

## فصل سوم

### ترمیم نسجی یا *Tissue Repair*

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

۱- *Regeneration* عبارت از ساختن دوباره یا معاوضه حجرات از بین رفته توسط عین اجزای نسجی و یا عین حجرات پرانشیمائی است.

۲- التیام یا *healing*: در صورتی که نسج قدرت معاوضی کامل را نداشته و یا، چوکات استنادی تخریب شده باشد ترمیم با عکس العمل تکثری لیفی (*fibroproliferative*) بجای اعاده خود نسج، آنرا پیوند میزند و منجر به تشکل اسکار میگردد.

### *Regeneration*

تخریب و ترمیم حجرات ناپایدار مانند مخ عظم، اپیتیل امعا و جلد بصورت مداوم صورت گرفته و با تزیاید تخریب نیز ترمیم میگردد؛ ولی نقش فکتورهای رشد درین تکرر دانسته نشده است. ترمیم انساج پرانشیمی به استثنای کبد محدودتر بوده و در صورت که چوکات نسج منضمی عضو تخریب نشده باشد، تا حدودی ظرفیت ترمیمی دارند. در کبد قدرت ترمیمی متبازتر بوده، بعد از برداشتن قسمتی از آن در صورت که چوکات نسج منضمی آن موجود باشد با هایپر پلازی معاوضی ترمیم آن امکان پذیر خواهد بود.

- قابلیت تکثری حجرات : حجرات از نظر ظرفیت تکثری به سه گروه تقسیم میگردند:
- حجرات ناپایدار (*Labile cells*): بصورت مداوم از حجرات طبقه قاعدوی تجدید میگردند عبارتند از: حجرات خونساز در مغز استخوان و اپیتیلوم های سطحی. این حجرات در صورتیکه حجرات طبقه قاعدوی موجود باشند ترمیم میگردند.
  - حجرات پایدار (*Stable cells*) قابلیت تکثیر را دارا بوده ولی این قدرت محدود میباشد ولی در پاسخ به آسیب و از بین رفتن توان تکثیر و ترمیم را دارند مثلاً هیپاتوسیتها، توپولهای کلیه و اسینوسهای پانکراس. همچنان حجرات اندوتیل، فیرو بلاستها و عضله ملسا نیز جزء همین گروه اند.
  - حجرات دایمی (*Permanent cells*) هیچگاه انقسام نمیکنند مانند حجرات عصبی و عضله قلبی در صورت تخریب با نسج اسکار ترمیم میگردند، اگرچه تزیاید 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 تکثیر نمایند ولی باز هم قدرت ترمیم این انساج ناکافی اند. حجرات عضله اسکلتی نیز بعد از آسیب تا حدودی از حجرات قمری که در اندومایسیم قرار دارند میتوانند ترمیم شوند ولی در آسیب های وسیع تر با نسج سکار ترمیم میگردند.

ترمیم بواسطه التیام، تشکل ندبه و فیروزس

## 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 فیرو بلاست و حجرات اندوتیل و عایی شروع به تکثیر مینمایند تا اینکه یک نوع نسج منظم بخصوص را که علامت مهم *healing*

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

۱. تشکل او عیه دموی جدید (Angiogenesis)
۲. مهاجرت و تکثر فیرو بلاستها
۳. رسوب ECM (Scar Formation)
۴. شکل گیری دوباره ندبه (Scar remodeling) (۱)

تشکل او عیه دموی جدید (Angiogenesis)

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، تشکل مییابند. پروسه تشکل او عیه در کاهلان *angiogenesis* یا *new vascularization* گفته شده و تا این اواخر 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 مخ عظم رخ دهد.

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

## مهاجرت و تکثیر فیرو بلاستها:

نسج گرانولشن حاوی او عیبه جدید التشکیل فراوانی میباشد، (*VEGF* که ابتدا *Vascular permeability factor* نامیده میشود) فعالیت اخیرالذکر منجر به اکزودشن و ترسب پروتینهای پلاسمما (مانند فبرینوجن و فبرونکتین پلازما) در *ECM* گردیده و چوکات استنادی موقت برای رشد فیرو بلاست و اندوتیل فراهم میسازد.

مهاجرت فیرو بلاستها به محل آسیب و بعداً تکثیرشان توسط فکتورهای رشد متعددی مانند: فکتور رشد فیرو بلاست ها (*FGF*)، فکتور رشد اندوتیلیال (*EGF*)، فکتور رشد مشتق شده از صفيحات (*PDGF*)، فکتور رشد تغییر شکل دهنده (*TGF*) و سایتوکینهای مانند *IL-1*، *TNF* تنبیه میگردد. این فکتورهای رشد و سایتوکینها توسط صفيحات دمویه و انواع حجرات التهابی (بطور عمدۀ ماکروفاژها) و اندوتیل فعال شده، تولید میگرددند. ماکروفاژها بخش عمدۀ حجروي نسج گرانولشن بوده که بقایای خارج حجروي، فبرین و دیگر مواد اجنبی را از ساحه ترمیم پاک میسازند. (۱)

ترسب *ECM* و تشکل ندبه:

با پیشرفت پروسه ترمیم از تعداد حجرات (در حال تکثیر) اندوتیل و فیرو بلاست کاسته میشود. فیرو بلاستها بطور پیشرونده مقادیر فراوان *ECM* را تولید مینمایند. کلاژن رشته ای قسمت عمدۀ نسج منظم 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 فیرو بلاستها ظرف ۳-۵ روز بعد از آسیب شروع شده و برای چندین هفته ادامه مییابد. که این مدت بستگی به اندازه جرحه دارد. اکثر آهنان فکتورهای که تکثیر فیرو بلاستها را سبب میگرددند سنتیز *ECM* را نیز تنبیه مینمایند. مثلاً سنتیز کلاژن توسط فکتورها متعددی شامل فکتورهای رشد (*EGF*، *PDGF*، *TGF-β*) و سایتوکینها (*IL1*، *IL13*) که ذریعۀ



لوکوسیتها و فیرو بلاستها در جروحات در حال التیام افزاز میگردند، تشدید مییابد. تجمع خالص کولاژن 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 فیرو بلاستها ی دوک مانند، کلاژن 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 مییابد.

### شکل گیری دوباره نسج (*TISSUE REMODELING*):

تحول نسج گرانولشن به سکار شامل تغییراتی در ترکیب *ECM* مییابد. برخی از فکتورهای رشدی که سنتیز کلاژن 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 منظمی (وصف عمده التهاب مزمن و التیام جرحه) میگردد. تجزیه کلاژن و دیگر پروتینهای *ECM* ذریعه گروپی از *metalloproteinases (MMPs)* که برای فعالیت شان وابسته به آیون جست میباشند صورت میگیرد.

### التیام جروحات با *Primary Union*

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

در ۲۴ ساعت نوتروفیل ها در ناحیه شق شده به طرف لخته فبرینی حرکت میکنند. حجرات طبقه قاعدوی 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 قاعدوی در تحت آن رسوب نموده و در خط وسط به هم رسیده و طبقه نازک و ممتد اپیتیل را تشکیل می دهند.

در روز سوم، مکر و فاژها جاگزین نوتروفیل ها گردیده، در طبقه Derm او عیه جدید التشکیل به تعداد زیاد نشوونما کرده و حجرات فیرو بلاست جوان تکثر نموده و سبب

تشکیل یک کتله نسج سرخ

رنگ دانه دار و عائی زیاد

همراه با حجرات التهابی

میشوند که بنام

یا Granulation Tissue

نسج حیویوی یاد میشود.

الیاف کولاجن بصورت

عمودی انکشاف یافته،

تکثر اپیتیل ادامه یافته و

منجر به تشکل طبقه ضخیم

اپیتیل میگردد.

در روز پنجم، خالیگاه از

نسج گرانولشن پر گردیده

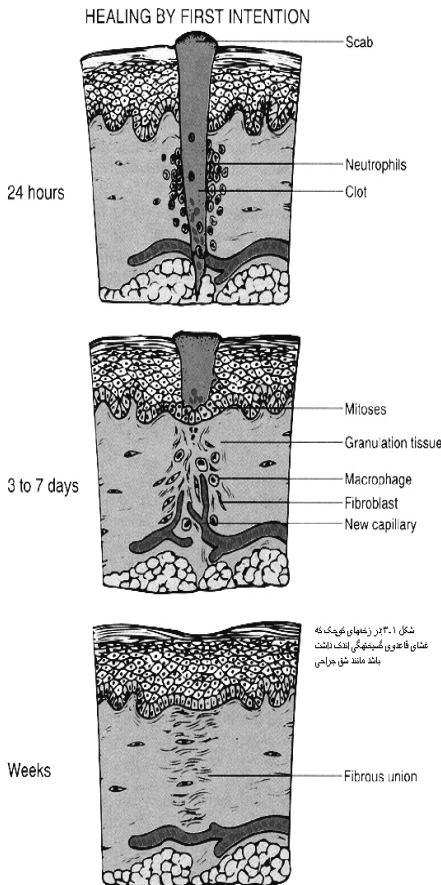
تشکل او عیه جدید به اوج

خود رسیده و الیاف

کولاجن شروع به پلزدن

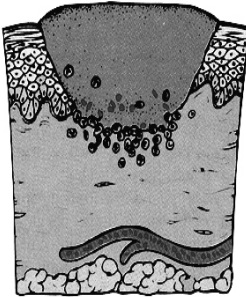
مینمایند. حجرات اپیدرم

شروع به تفریق پذیری و

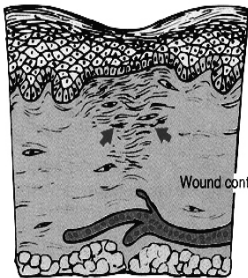
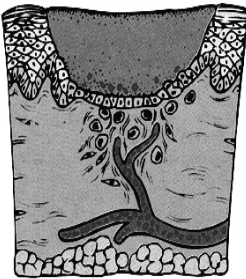


کیراتینایزشن مینمایند ضمناً نسج های شبکوی و کلاژن در روز پنجم قابل رویت میباشند. در طی هفته دوم ارتشاح لوکوسیتی، اذیما و اوعیه جدید التشکیل از بین میروند و الیاف کلاژن افزایش مییابند و در ختم هفته دوم نسج سکار Scar سفید رنگ در نتیجه تجمع این الیاف در طبقه Derm تشکل میکند.

## HEALING BY SECOND INTENTION



شکل ۳-۲ در زخمهای بزرگ ایسه ها و امشقات نسج اسکار وسیع بوده و نقش نیز بوجود میآید.



بعد از ختم ماه اول اسکار متشکل از نسج منظم بدون حجرات التهابی بوده توسط اپیدرم طبیعی پوشیده شده است ضمائم جلدي در محل برش بصورت دائمی از بین رفته، به مرور زمان قدرت کششی جرحه از دیاد مییابد. التیام جروحات با

**Secondary union**

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

متشکل از جوانه های او عیه شعریه و حجرات فیرو بلاست ها و حجرات التهابی بوجود میآید.

در حالیکه هنوز عکس العمل التهابی حاد و گاهی مزمن بطور فعال موجود بوده خصوصاً اگر جرحهء جلدي منتن باشد، در هفتهء دوم *Regeneration* جلد تکمیل شده و او عیه شعریه تنقیص یافته حجرات التهابی از بین میروند و 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 میوفیرو بلاستها (*Myofibroblasts*) مسئول آن باشد. بنابراین آنچه شرح داده شد در هر دو شکل التیام جروحات جلدي، 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 افتد.

c. تنقیص جریان خون مثلاً در *Ulcer* های *Varicose vein*، موجودیت اجسام اجنبی، هماتوم در عمق جرحه، تطبیق اشعه آیونایز کننده 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 *Glucocorticoid* بمقدار زیاد:

○ به علت اینکه این هورمونها سبب تنقیص تشکل او عیه و تنقیص فیرو بلاست ها در جرحه، تأخیر تشکل کلاژن و مختل شدن فعالیت ماکروفاژ ها میشوند. باید دانست

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

○ کمبود امینواسیدها: مخصوصاً *Metionin, Cystein* که برای ترکیب کلاژن سازی ضروری 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 متشکل اند منجر به تشکل اسکار میگردد.

○ هوای سرد: در هوای سرد التیام در حالت بطی تر صورت میگیرد. (۲)

## اختلالات و عوارض ترمیم جروح

۱- تشکل Keloid: بعضاً در رشد حجرات و تولید مترکس خارج حجروي حتي در حالاتي که التيام زخم بصورت طبيعي آغاز شده باشد نیز رخ میدهد به صورت نمونه تجمع مقدار زیاد کولاجن سبب تولید اسکارهاي برجسته بنام کلویید میگردد، به نظر میرسد که ارثیت در تولید آن رول دارد.

ایجاد ندبه ها Cicatrix: که در اثر انقباض و کشش جلد و مخاط از سبب ضخیم و کوتاه شدن الیاف کلاژن، مخصوصاً در سوختگی های جلدي پیدا شده و اگر این ندبه ها 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

### تشوشات 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 غذایی 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 فزیالوژیک بوده، چنانچه ازدیاد در حجم و فشار داخل وعائی و کمبود محتوای پروتئین سیروم و یا تغییرات در وظایف اندوتیل تماماً حرکت آب را از طریق جدار او عیه متاثر میسازند. اینچنین ازدیاد تراوش مایعات از طریق جدار او عیه در فواصل بین الخلالی بنام اذیمایاد میگردد. (۱)

همچنان توازن مایعات به معنی مایع نگه داشتن خون در حالات مختلف است به استثنای مواقعی که در اثر جروح ضرورت به تشکیل لخته باشد. تشکل 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. برعکس عدم توانایی تشکل لخته بعد از جروح او عیه باعث خونریزی یا *hemorrhage* میگردد. (۱)

رویه‌رفته تشوش در جریان نورمال خون از جمله عوامل مهم امراض و مرگ و میر انسانها است. چنانچه ترومبوز، امبولی و احتشاء؛ از جمله سه بیشترین و مهمترین پتالوژی جامعه غرب را تشکیل داده. (احتشای میوکارد، امبولی ریوی و حمله و عایبی مغزی) لذا تشوشت هیمو دینامیک را که درین بخش مطالعه میکنید، ساحه وسیعی از امراض انسانی را تشکیل داده است، این تشوشت عبارتند از: اذیما، نرف، هایپریمیا، احتقان ترمبوز، امبولی، احتشاء و شاک. ۵

## اذیما یا Edema

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

*Anasarca* اذیمائی شدید و عمومی را گویند که در آن مقدار زیاد مایع در تحت جلد جمع شده باشد. طوریکه در ذیل در جدول ۱-۴ دیده میشود اسباب التهابی اذیما از سبب ازدیاد قابلیت نفوذیه موضعی بوده که در فصل دوم مطالعه گردید و اسباب غیر التهابی اذیما که درین فصل مورد بحث است از سبب تجمع مایع ترانسودیت (*transudate*) بمیان میآید. ترانسودیت دارای پروتین بسیار کم بوده، دارای وزن مخصوصه کمتر از (1.012) بوده و از سبب تشوشت هیمو دینامیک بوجود میآید.



در حالیکه اذیمای التهابی که از سبب تجمع (*exudate*) بوجود می آید و اکزودیت مایع غنی از پروتین بوده دارای وزن مخصوصه زیاد تر از (1.020) است.

بصورت عموم تاثیرات متقابل فشار های دروستاتیک او عیه و فشار آز موتیک کولوئیدال پلازما بزرگترین فکتور های اند که در تبادل مایعات بین او عیه و نسج رول عمده 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 الخلالی نسجی توسط او عیه لمفاوی تخلیه میگردد. لذا با تزايد فشار های دروستاتیک یا تناقص فشار از موتیک و همچنان بندش او عیه لمفاوی اذیما بوجود می آید. و بالآخره احتباس سویدیم و آب در امراض کلیوی نیز بطرف اذیما میروند. (۱)

جدول ۱-۴: تصنیف پتو فزیولوژیک اذیما (۱/۲۰)

ازدیاد فشار های دروستاتیک ( <i>Increased Hydrostatic Pressure</i> )
نقصان در رجعت وریدی ( <i>Impaired venous return</i> )
عدم کفایه احتقانی قلب ( <i>Congestive heart failure</i> )
پیریکار دیت التصافی ( <i>Constrictive pericarditis</i> )
حبن ( <i>Ascites</i> ) سیروز کبیدی ( <i>liver cirrhosis</i> )
انسداد وریدی و یا فشار بالای ورید ( <i>Venous obstruction</i> )
ترومبوز ( <i>Thrombosis</i> ), حرارت
فشار خارجی (کتله), توسع شریانچه ها ( <i>Arteriolar dilation</i> )
کم شدن فشار او سموتیک پلاسمایا کمبود پروتین های پلازما ( <i>Hypoproteinemia</i> )
امراض گلوبولینی با ازدست دادن پروتین مثلاً در سندروم نفروتیک ( <i>Nephrotic syndrome</i> ).
حبن ( <i>Ascites</i> ) در سیروز کبیدی ( <i>liver cirrhosis</i> )
سو تغذی

انسداد لمفاتیک ها ( <i>Lymphatic Obstruction</i> )
التهابی ( <i>Inflammatory</i> )
نیوپلاستیکی ( <i>Neoplastic</i> )
بعد از جراحی ( <i>Postsurgical</i> ) بعد از تداوی شعاعی ( <i>Postirradiation</i> )
احتباس سودیم ( <i>Sodium Retention</i> )
گرفتن زیاد نمک و عدم کفایه کلیه ( <i>renal insufficiency</i> )
ازدیاد جذب دوباره سودیم از توپولهای کلیه ( <i>tubular reabsorption</i> )
کم شدن اروای کلیوی ( <i>Renal hypoperfusion</i> )
ازدیاد افراز رنین انجیوتنسین <i>Increased renin-angiotensin</i>
تشکل اوغیه جدید ( <i>Angiogenes</i> )

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

تزیاد فشار هایدروستاتیک

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

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

کاهش فشار از موتیک پلازما

### *Reduced plasma osmotic pressure*

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

انسداد اوغیه لمفاوی

### *( Lymphatic Obstruction )*

بندش اوغیه لمفاوی اکثراً سبب اذیمای موضعی بنام *Lymphedema* میگردد این حادثه از سبب التهاب یا نیوپلازم بوجود می آید. طور مثال در فیلاریازیز که معمولاً فبروزس وسیع اوغیه و عقدات لمفاوی در ناحیه مغربی رخ میدهد اذیمای شدید در ناحیه تناسلی خارجی و اطراف سفلی بوجود می آید که بنام فیل پائی (*Elephantiasis*) مسمی شده است.

در کانسر ثدیبه که اوغیه لمفاوی و عقدات ابطنی توسط عمل جراحی یا تشعشع تخریب میگردد و در نتیجه اذیمای شدید در دست و بازوی مربوطه بمیان می آید. همچنان در

کانسر ثدیه از اثر ارتشاح 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 یکتعداد حالات سبب اذیما شده میتواند مثلاً در امراض کلیه که اطراح نمک و آب کاهش می یابد؛ بطور مثال در گلو میرولونفریت 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 الحجروی را از هم دور دریافت میکنیم. اگرچه اذیما در تمامی انساج و اعضا رخ میدهد مگر اکثراً در تحت جلد، ریه ها 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 هایدروستاتیک 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 تأسس 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 تأسس مینماید که دارای نسج منضم سست باشد مثلاً در اطراف چشم. اگر با انگشت خود در بالای جلد اذیمایی فشار وارد کنیم بعد از دور نمودن فشار چقری نقش انگشت برای یک مدتی باقی میماند از این سبب آنرا

*Pitting Edema* میگویند. (۲۳)

## اذیمای ریه

یک پرابلم عمده کلینیکی است که اکثراً 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 ابسیها و نیوپلازمها یا عمومی باشد طوریکه در التهابات دماغ، فرط فشار خون، و در بندش آورده دماغی بمیان می آید. در ترضیضات اذیمایی موضعی یا عمومی دماغ بوجود آمده میتواند. (۱)

## هایپرایمیا 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 بمیان می آید. طور مثال در عضلات به تعقیب سپورت یا تمرین یا در ناحیه التهاب، عضو متاثره بزرگتر بوده چون او عیه مملو از خون حاوی اکسیجن است. برعکس احتقان (*Congestion*) یک عملیه منفعل است که از سبب اخلاخ 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 میگرددند زیرا در

هر دو حالت ازدیاد ترانسودت بوده در احتقان مزمن و دوامدار که بنام (*chronic passive congestion*) یاد میگردد، از سبب رکودت خون فقیر از اکسیجن هاپیوکسی مزمن بوجود میآید. که این به نوبه خود سبب استحال و مرگ حجرات پرانسیم گردد. تمزق او عیه شعریه در احتقان مزمن سبب محراقات کوچک نرفی در نسج میشود کریوات حمراء خارج شده از او عیه توسط مکروفازها بلع و تجزیه میگردد در نتیجه دسته های کوچکی از مکروفاز هاییکه دارای هیمو سیدرین میباشد در ساحه دیده میشوند. (۱)

مورفولوژی:

سطوح مقطوعه انساج احمراری یا احتقانی، نرفی و مرطوب میباشد از نگاه میکروسکوپی در احتقان حاد ریه او عیه شعریه اسناخ پر از 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 مکروفازهای دارای هیمو سیدرین 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 استحال 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. (۱۸۲۲)

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 استحال شحمی احاطه شده است که این منظره را *Nutmeg Liver* میگویند. از نگاه میکروسکوپی شواهد نکروز مرکز فصیص با هپاتوسایت های از بین رفته و خونریزی موجود میباشد. مکروفاز هاییکه دارای هیمو سیدرین 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 میباشند این رویداد را سیروز قلبی میگویند. لازم به تذکر است که قسمت مرکزی فسیص کبد آخرین قسمت است که خون برایش میرسد بناءً وقتیکه جریان خون کبد از هر سببی کم شود مثلاً در شاک قسمت مرکزی فسیص نکروز میکند و این ضرور نیست که قبلاً احتقان وجود داشته باشد. (۵)

## نزف یا Hemorrhage

نزف عبارت از خارج شدن خون از اوعیه است، از سبب پاره شدن اوعیه دموی. طوریکه قبلاً توضیح داده شد ممکن است خونریزی در اثر احتقان مزمن و یا در یک تعداد امراض که عضویت تمایل زیاد تر به خونریزی دارد و یا در پاره شدن شرائین بزرگ در اثر ترضیضات، اتیرو سکلیروزیز، التهابات و یا تخریش و از بین 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 آنصورت 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 انیوریزم ابهر بطنی رخ میدهد.

خونریزی های کوچک 1-2 mm را در جلد، در غشای مخاطی و یا در سطوح مصلی بنام petechiae یاد مینمایند. که از اثر زیاد موضعی فشار داخل و عایبی، کم شدن تعداد صفیحات خون (thrombocytopenia) و یا نقصان در فکتور های تحثری و یا هم نقصان در وظایف صفیحات مثلاً در uremia. خونریزی نسبتاً بزرگتر ( $\geq 3$  mm) را Purpura

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

هیما توم ها اگر بزرگتر از از یک الی دو سانتی متر باشد در نسج تحت الجلدي در اثر ترخیصات بوجود میآید بنام *Ecchymosis* یاد میشود و بصورت مشخص بعد از ترخیصات دیده شده ولی میتواند در اثر تشوشت که قبلاً ذکر شد نیز بوجود آید.

در ترخیصات کریوات سرخ خون آزاد شده پارچه میگرده و توسط مکروفازها بلع میشود نخست به هیموگلوبین که رنگ سرخ آبی، بعداً توسط انزایم به بیلیروبین که رنگ آبی سبز و بالاخره به هیمو سیدرین که رنگ زرد طلائی دارد تبدیل میشود. به این ترتیب زمان ترخیص نظر به رنگ محل ضربات تعیین شده میتواند. یرقان در خونریزی های 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 زیاد تر طور آهسته بسیار کم تاثیر وارد مینماید شاک نرفی یا *Hypovolemic* از سبب ضایعات مقدار زیاد و آنی خون بوجود می آید.

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 بالایی حجم خون تاثیر دارد، سبب ضایعات آهن نیز میگردد. در حالات دوامدار حجم خون از سبب انتقال مایعات بین الخلالی به داخل او عیه اعاده میگردد لکن انیمی کمبود آهن را بمیان می آورد. اگر مقدار مساوی خون در اجواف بدن مثل مفصل یا نسج ضایع شود انیمی فقدان آهن را بار نمی آورد از سببیکه آهن آن دوباره برای سنتیز هیموگلوبین بکار میرود. (۱)



## هیموستازس و ترومبوزس

### *Hemostasis and Thrombosis*

هیموستازس نورمال نتیجهء فعالیت یک سلسله پروسه های خوب تنظیم شده است  
برای:

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

### ترومبوزس (*Thrombosis*)

ترومبوزس 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 میشود. ترومبوز میتواند در هر قسمت از سیستم قلبی وعائی: قلب، شریان، ورید و او عیه شعریه میتواند بوجود آید. ترومبوز به اساس ترکیب ساختمانی که بعضی اجزای خون را بصورت متبازر در خود داشته میباشد چنین تصنیف شده است.

ترومبوزهای خاسف که زیاد تر در ترکیب خود صفيحات و فبرین میداشته باشد.  
ترومبوزهای سرخ از صفحات دمويه، فبرین و تعداد بیشتر *R.B.C* ساخته شده میباشد.  
این نوع ترومبوز بصورت وصفی در ریه رخ میدهد.

ترمبوز به اساس انکشاف آن قرار ذیل تصنیف شده است.

ترمبوز جداری یا *Mural thrombus*: ترمبوزی است که در جدار او عیه تشکیل مینماید مگر سبب بندش او عیه نمیگردد.

ترمبوز انسدادی یا *Occluding thrombus*: در صورتیکه ترمبوز جوف او عیه را مسدود کند به این نام یاد میشود.

ترمبوز ارتقائی یا *Propagating thrombus*: در صورتیکه ترمبوز از یک شاخه جانبی ورید تا شاخه دیگر آن امتداد پیدا کند به این نام یاد میشود. ۲۰

### اسباب و پتوجنیزس

ترمبوزس را از نگاه پتوجنیزس حد اقل به یکی از سه گروپ فکتورهای مساعد کننده نسبت داده اند این فکتورها بنام سه پایه ویرشو (*Virchow's triad*) مسمی شده اند و عبارتند از:

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

### آسیب اندوتیلیوم

عامل عمده ایست که به تنهایی میتواند سبب تولید ترمبوزس 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 اتیروسکلروزیز و یا در بالای منطقه التهابی یا ترضیضی شرائین ترمبوز بوجود می آید. آسیب اندوتیل از سبب تاثیرات هیمودینامیک فرط فشار خون، جریان متلاطم، دسام ندبوی و از سبب تاثیرات اندوتوکسین باکتریها بوجود آمده میتواند. حتی از سبب تاثیرات جزئی مثل موجودیت هوموسیستین در ادرار)

*Homocystinuria*), ازدیاد کلسترول خون، تشعشع و جذب محصولات دود سگرت آسیب اندوتیل بمیان 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)

رکودت یا جریان متلاطم

تغییرات جریان طبیعی خون ترمبوز را بار می آورد در شریان و قلب جریان متلاطم از سبب آسیب یا تشوش وظیفوی اندوتیل و همچنان از سبب تشکل جریان دوری و بمیان آمدن رکودت موضعی ترمبوزس بوجود می آید. در ورید رکودت در بمیان آوردن ترمبوزس رول عمده دارد.

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

در سندروم های فرط لزوجیت مثل پولی سایتیمیا در جریان خون بطائت رخ داده سبب رکودت در او عیه کوچک میشوند. کریوات سرخ تغییر یافته در انیمی داس مانند سبب بندش و رکودت او عیه شده ترمبوز را بار می آورد. ۲۰

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

### مورفولوژی ترومبای:

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

ترمبوز وقتیکه در قلب یا ابحر بوجود آمده باشد از نگاه منظره گروس و میکروسکوپیکی 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 ترومبوزهایی بوجود می آید که در محل جریان خون تأسس نمایند. (۲۰)

در وریدها و شرائین کوچک صفحات فوق الذکر بصورت وصفی بوجود نمی آید. در حقیقت ترومبای در وریدها بشکل خون علقه شده در تست تیوب می باشد. وقتیکه ترومبوزها در اجواف قلب یا در جوف ابحر بوجود آید اینها معمولاً در بالای ساختمان های تحتانی خود در جدار چسپیده می باشد این نوع ترومبای بنام *Mural thrombi* یا ترومبای جداری یاد میشوند.

ترومبای شریانی معمولاً انسدادی میباشد در محلات ذیل به ترتیب نظر به کثرت و افعات یعنی در شرائین اکلیلی، دماغی و فخذی زیاد تر رخ میدهد. این ترومبوزها بصورت وصفی در بالای جدار آسیب دیده شریان چسپیده میباشد رنگ سفید خاکی دارند و شکننده میباشد.

ترومبوزس ورید یا *Phlebothrombosis* بصورت اجتناب ناپذیر انسدادی میباشد ترمبوز اکثرآ 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 ترومبای سرخ یا رکودتی میگویند. فلیبوترومبوزس معمولاً یعنی در ۹۰٪ و افعات وریدهای اطراف سفلی را مصاب میسازد در یکتعداد و افعات 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 ترومبوز وریدی از نگاه شکل ظاهری مشابهت 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 چسپیده نمیشد در حالیکه *Red Thrombi* سفت بوده و همیشه با جدار تحتانی خود چسپیده میباشد و در مقطع شریطهای خاکی کمرنگ را بصورت مبهم نشان میدهد. ۲۰

سرنوشت یا عاقبت ترومبوز

### *Fate of the Thrombus*

اگر مریض از تاثیرات آنی بندش او عیه توسط ترمبوز نجات یافت ترمبوزها در ظرف چند روز یا چند هفته به تغییرات ذیل مواجه میگردد.

۱- *Propagation*

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

۲- تشکیل امبولی (*Embolization*)

ممکن از ترمبوز قطعاتی جدا شود و امبولی را بسازد.

۳- منحل شدن (*Dissolution*)

ترومبوزها شاید بواسطه فعالیت فبرینولیتیک حل شود.

۴- عضو و تشکیل مجرای دوباره (*Organization and Reconsolidation*)

شده میتواند که ترومبایی بواسطه التهاب و فیروزس عضو نماید و بالاخره در آن کانال جدید ساخته و جریان خون از سر گرفته شود.

امبولیزم (*Embolism*)

امبولوس یک کتله آزاد جامد، مایع و یا گاز در داخل او عیه است که توسط خون بفاصله دورتر از محلیکه منشأ گرفته انتقال داده میشود. تقریباً ۹۹٪ امبولی ها از ترومبوزس منشأ میگیرند فلهدا این امبولی ها بنام ترومبو امبولیزم مسمی اند. دیگر امبولی ها از قطرات شحم، هوا و مایع امنیوتیک تشکیل میگردند که به ترتیب تحت عناوین امبولی شحمی، 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 آمده میتواند. صرف نظر از اینکه امبولوس از چه ساخته شده توسط جریان خون به او عیه کوچک که دیگر از آن عبور کرده نمیتواند انتقال داده میشود در نتیجه او عیه را بصورت قسمی یا تام مسدود نموده و نکروز اسکیمیک را بار می آورد که آنرا احتشا میگویند.

## ترومبوآمبولیزم (*Thromboembolism*)

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

### ترومبوآمبولیزم ریوی

وقوعات آن ۲۰-۲۵ فی ۱۰۰۰۰۰ 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، ترومبوآمبولی از او عیه عمیق پای بالاتر از مفصل زانو منشأ میگیرد اینها به او عیه بزرگتر انتقال داده شده بالاخره از طریق قلب راست به او عیه ریه داخل میشوند نظر به جسامت امبولوس شده میتواند که *Main Pulmonary Artery* را مسدود کند یا دو نهایت 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)

اکثراً امبولی 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 رخ داد به خطر بلند امبولی بعدی مواجه میباشند.

نادراً 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 او عیه ترکیب میشوند در بعضی واقعات شبکه نازک الیاف فبروتیک از خود بجا میگذارند.

- مرگ آبی، عدم کفایه قلب راست (*Cor Pulmonale*) یا کولاپس قلبی و عائی وقتی رخ میدهد که ۶۰ فیصد یا زیادتر از دوران ریوی توسط امبولی مسدود شده باشد.
- انسداد شرائین متوسط ریه توسط امبولی سبب خونریزی ریه میشود لکن اکثراً احتشاء ریه را بار نمی آورد زیرا که ارواء ناحیه توسط شریان قصبی سالم تأمین میگردد. در زمینه عدم کفایه طرف چپ قلب که جریان خون شریان قصبی متضرر شده باشد انسداد شرائین به عین جسامت احتشاء کلان را بار می آورد.
- انسداد امبولیک شعبات نهائی شرائین ریوی اکثراً مترافق با احتشاء میباشد.
- امبولی متعدد به مرور زمان فرط فشار ریوی و عدم کفایه قلب راست را تولید مینماید.

#### ترومبو امبولیزم سیستمیک

ترومبو امبولیزم سیستمیک به آن امبولی گفته میشود که در داخل شریان حرکت کند. ۸۰ فیصد این امبولی ها از ترمبوز جداری قلب منشأ میگیرند متباقی از ترومبوزیکه در سطح تقریبی پلک اتیروسکلیروتیک بوجود می آید، از انیوریزم ابهریا از قطعات *Vegetations* دسامات منشأ میگیرند. برعکس امبولی وریدی که در یک بستر و عائی یعنی ریه جابجا میشوند امبولی شریانی در قسمت های مختلف انتقال داده میشود. مقصد امبولی شریانی ۷۵٪ اطراف سفلی، (۱۰٪) دماغ و بدرجه کمتر اعاء کلیه ها و طحال میباشد نتایج امبولی سیستمیک مربوط وسعت او عیه جانبی عضو مصاب، اندازه آسیب پذیری نسج به اسکیمیا و قطر او عیه مسدود شده میباشد. عموماً امبولی های شریانی سبب احتشاء نسج مربوط میگردد. (۱)

#### امبولی شحمی

گلوبول های شحمی میکروسکوپییک بعد از کسور عظام طویل در دوران خون دریافت شده میتواند که اینها مخ شحمی عظم میباشدند. نادراً به تعقیب ترضیض انساج رخوه و



سوخته گی ها رخ 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 مریضانیکه 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 کفایه ریوی، اعراض عصبی، کمخونی و کمبود صفیحات در ۱۰ فیصد واقعات کشنده است. بصورت وصفی اعراض بعد از ۱-۳ روز دفعتاً با ازدیاد ضربان قلب و عسرت تنفس ظاهر میشوند. اعراض عصبی شامل فرط تحریک 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 کیمیاوی 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 اند و تیلوم میگرددند.

اندفاعات پتیشیایی جلدی به کمبود صفیحات آنی ارتباط داده میشود که احتمالاً از اثر یکجا شدن صفحات دمویه با گلوبول های کوچک شحم بمیان می آید. ۱.

#### امبولی هوایی (*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 قف را تشکیل داده و او عیه بزرگ را مسدود نمایند.

آزاد شدن از فشار (*Decompression Sickness*) یک شکل خاص امبولی هوایی است و وقتی رخ میدهد که شخص به تغییر آنی فشار اتموسفر مواجه گردد. غواصان و اشخاصیکه در تحت ابحار کار میکنند، همچنان اشخاصیکه 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. تشکل سریع حباب گاز در داخل عضلات اسکلیت و بالای نسج تقویه کنند مفاصل حالت درد ناکی را بنام *The Bends* بوجود می آورد امبولی گازی، محراقات اسکیمیما را در یک تعداد انساج بشمول دماغ و قلب بوجود می آورد. (۱۸۳۵)

در ریه ها اذیما، خونریزی ها و محراقات اتلکتنازی و امفیزیم 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 گاز اتیکه آزاد میگردد بدون اینکه حباب را بسازد از بدن خارج شود یک شکل بسیار مزمن *Decompression Sickness* بنام (*Caisson Disease*) یاد میشود. در این مریضان دوام 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 ۵۰۰۰۰ ولادت یک واقعه را میسازد. درجه و فیات آن بیش از ۸۰ فیصد می باشد 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 کوما تعقیب می گردد و صفی است. اگر مریض از این حمله شدید نجات یافت اذیمای ریه تأسس مینماید و در نصف مریضان (*DIC*) تحشر داخل و عایی منتشر از سبب آزاد شدن مواد مولد ترومبوز از مایع امنیوتیک بوجود می آید.

سبب اساسی اعراض و علایم فوق درینجا داخل شدن مایع امنیوتیک با تماس محتویات آن به دوران خون مادر از طریق غشای درز شده پلا سنتا و وریدهای پاره شده رحم می باشد. بدین نسبت دلیل یافته های کلاسیک موجودیت حشرات متفلس سکوا موز جلد جنین، موهای (*Lanugo*)، شحم *Vernix Caseosa* و مخاط طرق تنفسی و هضمی جنین در او عیه کوچک ریه مادر واضح می باشد. همچنان در اینجا اذیما قابل ملاحظه ریه و آسیب منتشر اسناخ نیز موجود می باشد. ترومبوزهای سیستمیک موجودیت *DIC* را و نمود 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 می آید.

احتشاء نسجی سبب عمده و بی نهایت مهم امراض کلینیکی است در ایالات متحده امریکا زیادتر از نصف اسباب مرگ را امراض قلبی و عائی تشکیل میدهد و بسیاری از اینها مربوط احتشاء میوکارده و دماغ می باشد. احتشاء ریه یک اختلاط عمده بسیاری

حالات کلینیکی است. احتشاء امعاء اکثراً گشنده می باشد. نکروز اسکیمیک نهائیات یعنی گانگرن یک پرابلم جدی اشخاص دیابتیک است.

تقریباً ۹۰ فیصد احتشاء از سبب رویدادهای ترومبوتیک یا امبولیک رخ میدهد و اکثراً اینها در نتیجه انسداد شریان بمیان می آید. نادراً احتشاء توسط دیگر میکانیزم ها بوجود آمده میتواند مثلاً تقبض موضعی او عیه، تورم اتیروما 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 مثلاً در تدور خصیوی یا تدور امعاء، زیر فشار قرار گرفتن او عیه توسط اذیما یا در فتق مختق و قطع او عیه در ترضیضات می باشد.

گرچه ترومبوزس ورید سبب احتشاء شده میتواند مگر اکثراً سبب انسداد ورید و احتقان میگردد در انسداد ورید اکثراً 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 خصیه ها و تخمدان ها.

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 سزخ (نزفی) یا سفید (انیمیک) باشد و یا منتن یا غیر منتن باشد.

(۱)

### احتشاء احمراری

#### *Red Infarcts* در حالات ذیل رخ میدهد

- ۱- در بندش ورید مثلاً 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 ساحه نکروتیک میگردد این مقدار خون کم بوده نسج را از نکروز نجات نمیدهد.

۴- در نسجیکه قبلاً احتقان وجود داشته باشد.

۵- وقتیکه جریان خون در ساحه 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 اعضا سخت مثل قلب طحال و کلیه بوجود می آید. در این اعضا سختی انساج اجازه نمیدهد که مقدار زیاد خون از او عیه شعریه مجاور داخل نسج نکروتیک شود. (۱)

مورفولوژی

تمامی احتشاءها شکل فانه یا هرم را داشته میباشند ذرۃ آن محل انسداد او عیه بوده و قاعده آن در محیط عضو قرار داشته میباشند وقتیکه قاعده آن سطح مصلی باشد در آنصورت توسط اکزودت فبرینی پوشیده میگردد. کنارهای جانبی آن غیر منظم میباشند. این منظره شکل ارواء دموی آنرا از او عیه مجاور و انمود میسازد. در نخستین مراحل تمامی انواع احتشاء خوب مشخص نبوده کمی هیموراژیک یا نزفی میباشند کنارهای هر دو 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.

منظره برجسته هستالوژیک احتشاء در نکروز تحثری مشخص میشود. مهم است که خاطر نشان شود اگر انسداد او عیه چند لحظه قبل از فوت مریض رخ داده باشد تغییرات

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

در سیستم عصبی مرکزی بندش او عیه دموی نکرز تمیعی را بار می آورد. احتشاء منتن وقتي بوجود مي آید که امبولی منتن سبب احتشاء شده باشد طوریکه قطعات تنبئات بکتریایی از دسامات قلب از اندوکار دیت انتانی جدا شده امبولی را بسازد. یا اینکه مکروب ها در ساحة نسج نکروتیک بذر گردد در این واقعات ساحة احتشاء به ابسی تبدیل شده عکس العمل شدید التهابی را بار آورده در نتیجه تعضو می نماید.

عواملیکه بالای انکشاف احتشاء تاثیر دارند

نتائج 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 و قتیکه یکی از شرائین بزرگ قلب در اثر بزرگ شدن پلک اتیرو سکلیروتیک بتدریج 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 و قتیکه برای مدت ۲-۴ دقیقه خون نرسد آسیب غیر رجعی رخ میدهد. حجرات عضله قلب نسبت به نیورون ها مقاوم اند اگر برای مدت ۲۰-۳۰ دقیقه برایشان خون نرسد میمیرند. برخلاف فیرو بلاست هایبیکه در داخل عضله قلب اند برای چندین ساعت بعد از اسکیمیا زنده میمانند. (۱)

## ۴- مقدار اکسیجن خون

فشار قسمی اکسیجن در خون نیز بالایی سرنوشت انسداد او عیه تاثیر دارد انسداد قسمی او عیه کوچک در نزد اشخاص کم خون و مریضان سیانوتیک احتشاء را بار می آورد. در حالیکه در اشخاص نارمل احتشاء را بار نمی آورد. بدین نسبت اشخاصیکه عدم کفایه احتقانی دارند جریان خون و تهویه نسجی شان خراب است به تولید احتشاء مستعد اند. (۱)

## شاک (Shock)

شاک (کولاپس قلبی و عائی) عاقبت و نتیجه نهائی معمول یکتعداد واقعات کلینیکی مرگ آور شامل: هیموراژ شدید، ترومای وسیع یا سوختگی، احتشای بزرگ قلبی، امبولی کتلوی ریوی و عفونتهای میکروبی میباشد. صرف نظر از عامل پتالوژیک، شاک سبب ضعف اروای سیستیمیک، کاهش دهانه قلبی (cardiac output) و کاهش حجم موثره خون دورانی گردیده، نتیجه نهائی آن تفریط فشار خون (hypotension)، به مخاطره افتادن اروای نسجی و هایپوکسی حجروی میباشد. اگرچه تاثیرات هایپوکسیک و میتابولیک ضعف اروائی در آغاز سبب وارد آمدن آسیبهایی قابل برگشت حجروی گردیده ولی دوام این حالت سبب ایجاد آسیبهایی غیر قابل برگشت و اوج گرفتن آن سبب مرگ میگردد. ۱

## پتوجنیز شاک

شاک بصورت عموم از نظر میخانیکیت که مرتبط به آنست به سه گروپ تقسیم شده: شاک کاردیو جنیک و هایپو و الیمیک 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 اثناي انسیتیزی و صدمات نخاع شوکی که بنام شاک عصبی (*neurogenic shock*) نیز یاد میگردد دیده شود، که از اثر ازیب رفتن مقویت جدار او عیه و تجمع محیطی خون بوجود میآید. در حادثات الرژی به واسطه *IgE* که سبب توسع عمومی او عیه و ازدیاد قابلیت نفوذیه او عیه گردیده و درین حالت توسع وسیع او عیه باعث پائین افتادن آنی فشار خون، اروای ناکافی انساج، فقدان او کسینج در انساج و در نتیجه شاک انافلکتیک واقع میگردد. (۵)

## پتوجنیز 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 ۱۰۰۰۰۰ مرگ از سبب آن رخ میدهد. این حادثه اکثراً از سبب انتشار انتان موضعی ابتدائی مثل ابسی، التهاب پریتون و نومونیا بدخل او عیه صورت میگیرد. بیشترین واقعات شاک منتن از سبب باکتریاهای گرام منفی که اندوتوکسین تولید مینمایند بوجود می آید از همین سبب آنرا شاک *Endotoxic* نیز میگویند.

اندوتوکسین عبارت از لپو پولی سکراید (*LPS*) دیوار باکتریا است. وقتی آزاد میشود که دیوار حجره تخریب شود مثلاً در عکس العمل التهاب.

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



مقدار کم *LPS* مونسایت‌ها و مکروفاژها را تنبیه نموده تا باکتریایی متهاجم را از بین ببرد *LPS* کامپلمنت را مستقیماً فعال می‌نماید که خود در از بین بردن باکتری بصورت موضعی کمک میکند. فگوسایت‌های مونسایت‌ها که بواسطه *LPS* فعال شده اند *TNF* را تولید نموده و سپس *IL-1* را سنتز مینماید. *TNF* و *IL-1* هر دو بالای حجرات اندوتیل اثر نموده سایتوکین‌های بیشتر مثلاً *IL-6* و *IL-8* را تولید مینماید. دیوار باکتری‌های گرام مثبت و فنگس‌ها و همچنان بعضی پروتین‌های باکتری که بنام *Superantigens* یاد میشوند نیز میتوانند سندروم مشابه شاک منتن را تولید نمایند.

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

جدول ۲-۴: سه نوع عمده شاک

انواع شاک	مثال‌های کلینیکی	میخانیکیتهای اساسی
شاک قلبی		
	احتشای میوکارد	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> )		
	هیموراژ	حجم ناکافی پلازما و یا خون

	ضیاع مایعات: استفراغ اسهال، سوختگیها و ترشیضات	
شاک سپتیک		
توسع محیطی او عیبه و تجمع محیطی خون، فعال شدن اندوتیل، تخریبات در اثر لوکوسیتها، تحتر منتشر داخل و عایی و فعال شدن آبشار سایتوکینها.	غالب شدن میکروب وانتان	
	شاک اندو توکسیک	
	سپتیسیمیای گرام مثبت ها	
	انتانات فنگسی	
	<i>Superantigens</i>	

مقدار بیشتر سایتوکین تولید میشود در نتیجه اجراء کننده های ثانوی مثل نایتربیک  
او کساید و فکتور فعال کننده صفیحات بواسطه سایتوکین آزاد میگردد. تاثیرات  
سیستمیک *TNF* و *IL-1* که شامل تب و تزاید سنتیز *Acute-Phase Reaction* است ظاهر  
میگردد

*LPS* به مقدار بلند مستقیماً به حجرات اندوتیل آسیب رسانیده سیستم تحثری را فعال  
میکند. بالاخره با غلظت بلندتر *LPS* سندروم شاک منتن بوجود می آید. عین سایتوکین ها  
و میدیاتور های ثانوی به غلظت بلند حالات ذیل رابار می آورند.

- توسع سیستمیک او عیبه و تفریط فشار خون.
- کاهش قدرت تقلص میوکارد.

- آسیب و فعال شدن منتشر اندوتیل که در نتیجه لوکوسایت ها بصورت سیستمیک به جدار او عیه چسپیده آسیب منتشر او عیه شعریه اسناخ را در ریه بار می آورد.
- فعال شدن سیستم تحثری که بالاخره به تحثر داخل و عایبی منتشر (*DIC*) می انجامد.
- کمبود اروای نسجی، که از تاثیرات مشترک توسع او عیه، عدم کفایه میوکارڈ و *DIC* بوجود می آید. عدم کفایه چندین سیستم بخصوص کبد، کلیه و سیستم عصبی مرکزی را بار می آورد. در صورتیکه انتان و مقدار بلند *LPS* بصورت فوری تحت کنترول آورده نشود مریض اکثراً فوت مینماید.
- بصورت تجربوی انتی بادی ها به ضد *IL-1* و *TNF* یا آخذه های آنها و نهی کننده های سنتیز مید یا تور های ثانوی مثل نایتریک او کساید بدست آمده که تا اندازه از شاک منتن جلوگیری مینماید مگر متأسفانه که تا حال در کلینیک مؤثریت 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 هایپووالیمیک 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 اروای اعضای حیاتی را اعاده می نماید.

۲- مرحله ارتقائیی (*Progressive*) یا مرحله رجعی

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

۳- مرحله غیر رجعی 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 غیر ارتقائیی میکآنیزم های مختلف، *Neurohumoral* کمک مینماید تا دهانه قلبی و فشار خون ثابت نگهداشته شود. اینها شامل عکسه های فشار (*Baroreceptor*) آزاد شدن کتکول آمینها فعال شدن رنین انجیوتنسین آزاد شدن *ADH* و تنبه عمومی عصب سیمپاتیک میباشد نتیجه تاثیرات اینها تکی کاردی 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 آورنده بر طرف نشود، شاک بصورت اجتناب ناپذیر وارد مرحله ارتقائیی میگردد که در این وقت کمبود او کسیجن عمومی انساج بمیان می آید. از سبب کمبود اکسیجن *Aerobic Respiration* به *Anaerobic Glycolysis* تعویض مگردد در نتیجه مقدار زیاد لکتیک اسید تولید شده *PH* انساج پائین می آید. در این *PH* پائین *Vasomotor Response* 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 او کسیجن متضرر ساخته به تعقیب آن *DIC* بوجود می آید با هایپوکسیای عمومی وظایف اعضایی حیاتی متأثر شده اعراض و علائم کلینیکی را بار می آورد. در صورتیکه حادثه کنترل نشود شاک بالاخره وارد مرحله غیر رجعی میگردد. از سبب آزاد شدن انزایم

های لایزوزوم حجرات زیادتر تخریب شده شاک را و خیم میسازد موادیکه داخل خون شده شاک اند و توکسیک را ضمیمه میسازد. در این وقت کلیه مریض از سبب نکروز حاد توبولی مکماً وظیفه خود را از دست داده با وجود کوشش و مواظبت 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 معدی معائی بسیار مشهود میباشد.

- در دماغ این تغییرات تحت عنوان امراض عصبی اسکیمیک ( *Ischemic Encephalopathy* ) مطالعه می گردد.

- در قلب بصورت موضعی یا منتشر نکروز تحثری رخ میدهد. یا در تحت اندوکارد خونریزی بوجود می آید.

- در کلیه نکروز حاد توبولی رخ داده در نتیجه، کمی ادرار و انیوری تشوش الکتروولایت ها بار می آید که پرابلم بزرگ کلینیکی را ایجاد مینماید.

- ریه ها نادراً در هایپو والیمیک شاک متضرر میگردند زیرا که به آسیب ناشی از کمبود اوکسیجن نسبتاً مقاوم اند و قتیکه شاک از سبب انتانات باکتریائی یا ترضیضات بوجود آمده باشد در آنصورت آسیب منتشر اسناخ رخ داده که آترا *Shock Lung* میگویند.

- در *Adrenal* تغییراتی که در شاک بوجود می آید مثل دیگر تغییراتیست که از باعث دیگر عوامل بوجود می آید. بصورت اساسی درینجا لپید حجرات قشر محافظه فوق الکلیه از بین میرود. این تغییر نمایندگی از ضعف ادرینال نمیکند بلکه حجرات و اکیول دار که نسبتاً غیر فعال اند از نگاه میتابولیکی به حجرات فعال تبدیل شده شحم ذخیروی خود را مصرف نموده و ستیروئید ها را سنتیز میکنند.

- در طرق معدی معائی بصورت پراکنده در طبقه موکوزا خونریزی ها و نکروزس رخ میدهد که آنرا *Hemorrhagic Enteropathy* میگویند.
  - در کبد تحول شحمی بمیان می آید اگر ارواء شدیداً متضرر شده باشد در آنصورت *Central Hemorrhagic Necrosis* رخ میدهد.
- 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 وخیم فوت میکنند و برای ترمیم وقت باقی نمی ماند. (۱)

## فصل پنجم

### تشوشات سیستم معافیت

سیستم معافیت متشکل از حجرات معافیتی، ساختمان های لمفونید محیطی و مرکزی است که توسط اشتراک تعداد زیاد از حجرات و مالیکول ها، موجب دفاع بدن در مقابل اجسام بیگانه شده، بدون اینکه به حجرات خود شخص اثر مضر داشته باشند. علاوه بر وظیفه اساسی این سیستم شناسایی حجرات خودی از بیگانه و بوجود آوردن عکس العمل در مقابل نتیجت ها است این سیستم قدرت تشخیص یک حجره پتوجن را با حجره غیر پتوجن داشته که این یک خصوصیت منحصر به این سیستم میباشد. باید یاد آور شد که عدم توازن وظیفوی سیستم معافیتی علت بسیاری از امراض غیر قابل تدای 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 میباشد. (۲)

فعالیت این سیستم در بعضی حالات دچار تشوش شده امراض را بوجود می آورد بخاطر 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 بی‌نظمی‌های سیستم معافیت همراه می‌باشد. ۲۳

### حجرات سیستم معافیتی

حجرات سیستم معافیت عبارتند از:

لمفوسیت‌ها که تقریباً ۲۵-۳۵٪ از لوکوسیت‌های دوران خون را تشکیل داده و شامل *T* لمفوسیت‌ها (*thymus-derive*) که ۶۰-۷۰٪ لمفوسیت‌های دوران بوده و آخذ‌های انتی‌جنی *T-cell receptor (TCR)* را در سطح خود نمایش می‌دهند که قطعات پپتیدی انتی‌جنی‌های پروتینی را که در پهلوی مالیکول‌های *MHC* بر روی سطح حجره معرفی کننده انتی‌جین ارائه می‌شود شناسائی می‌کنند و *B* لمفوسیت‌ها (*bone marrow-derived*) که ۳۰-۳۵٪ لمفوسیت‌های دوران را تشکیل داده و انتیبادی متصل به غشارا بروز می‌دهند که طیف وسیعی از انتی‌جنها را شناسائی می‌کنند. این حجرات بعد از فعال شدن تبدیل به پلازما سل شده که انتیبادی افراز مینمایند. لمفوسیت‌ها تنها حجراتی هستند که در برابر انتی‌جنها قادر به پاسخ‌های اختصاصی متنوع‌اند.

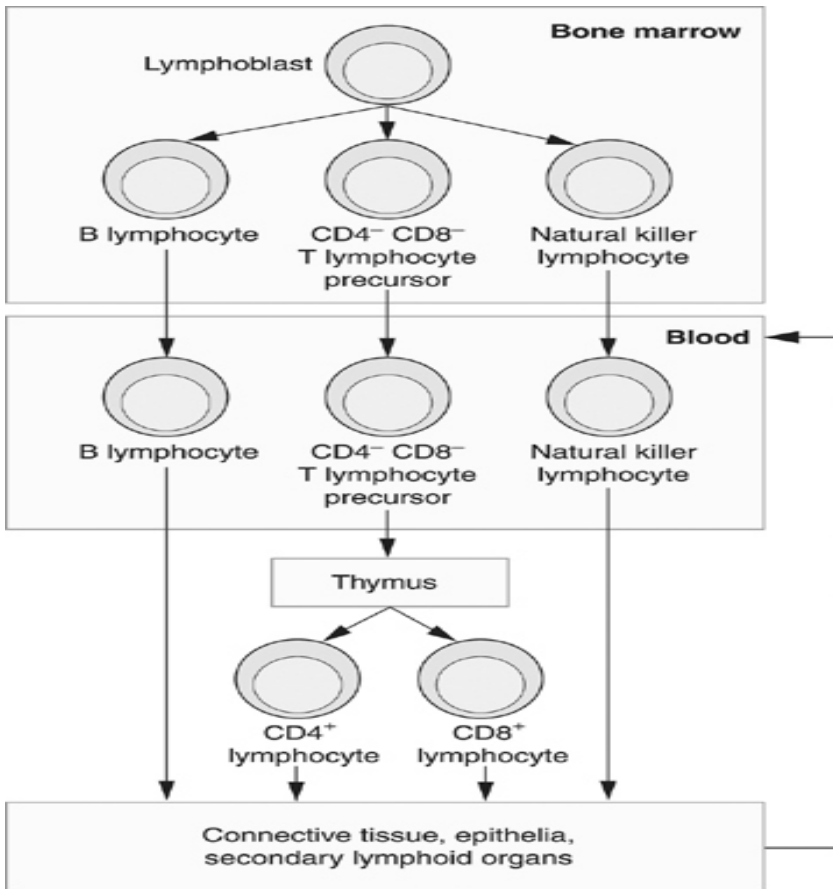
حجرات معرفی کننده انتی‌جین (*APC*) میکروبه‌ها و سایر انتی‌جنها را گرفتار نموده و آنها را به اعضای لمفاوی انتقال داده تا توسط لمفوسیت‌ها شناسائی شوند. مهم‌ترین (*APC*) ها دندریتیک سل‌ها بوده که در اپتیل و دیگر انساج جای دارند و نیز مکروفاژها که از



مونوسیت‌های دوران خون منشا گرفته. برای مشخص نمودن و از بین بردن انتی‌جنها ایفای وظیفه میکنند.

*Natural Killer Cells*, دارای قابلیت طبیعی برای از بین بردن حجرات توموری و حجرات منتن، بدون حساس شدن قبلی اند. ۱۰

مکروفاژها: این حجرات میکروباها و انتیژنها را بلع نموده و پپتیدها را جهت شناسائی توسط حجرات  $T$  در سطح خود نمایش میدهد، حجرات  $T$  مکروفاژها را برای از بین بردن میکروباها تقویت میکنند. حجرات  $B$  پپتیدها را به حجرات  $T$  کمک کننده عرضه نموده، در مقابل سیگنال‌های جهت ساختن انتیبادی به انتیژن‌های پروتینی دریافت میکنند.



سایتو کینها (مالیکولهای پیام آور سیستم معافیت) آغاز و تنظیم پاسخ معافیتی مستلزم فعالیت همه جانبه بین لمفو سیتها، مونوسیتها، حجرات التهابی (نوتروفیلها) و حجرات اندوتیل میباشد. سایتو کینها پولیپپتیدهای هستند که توسط بسیاری از حجرات بخصوص لمفو سیتهای 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.

$IFN-\gamma$  در هردو معافیت طبیعی و کسبی در بوده، مکروفاژها 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 لمفوسیتها را تنبیه مینمایند عبارتند از:  $IL-2$ ,  $IL-4$

$IL-5$  ایزینوفیلها را فعال مینماید.

خصوصیات عمومی سایتوکینها

سایتوکینها تاثیرات خود را به سه طریقہ اعمال مینمایند:

\* بصورت اوتو کرین (*autocrine effect*) مانند  $IL-2$  که توسط  $T$  cells تنبیه شده تولید میگردد و میتواند باعث رشد و ازدیاد 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 سیستمیک 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 عملاً این امکانات را میسر میسازد تا با جلوگیری از تولید و فعالیت شان عضویت را از تاثیرات مضر آنها وقایه 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) بر علیه سرطانات و انتانات میکروبی از سایتوکینها استفاده موثر صورت میگیرد. ۱.

## مالیکولهای سازگاری نسجی

### (Histocompatibility molecules)

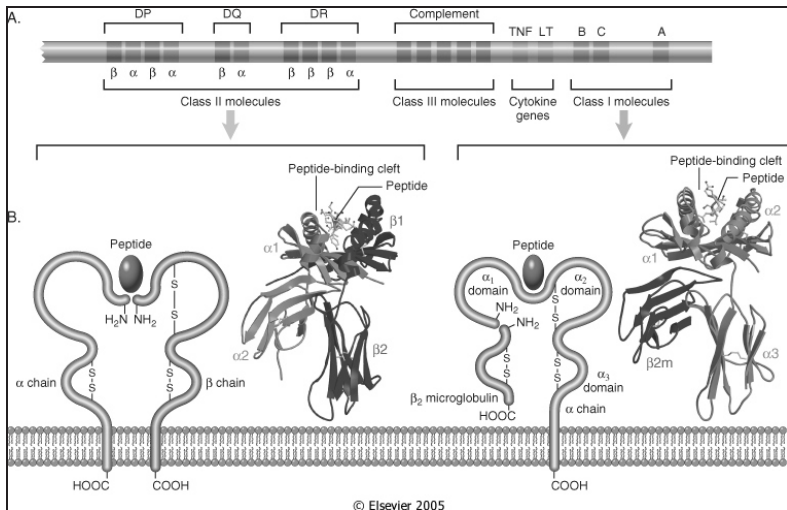
مالیکولهای MHC جهت شناسایی آنتیجین توسط حشرات T اساسی بوده و تغییر در مالیکولهای MHC همراه با ایجاد امراض ایمنولوژیک خواهد بود. نخستین بار بحیث آنتیجنها شناخته شدند که در لوکوسیت‌های انسانی قرار داشته، لذا بنام (HLA یا Human Leukocyte Antigen) یاد گردیده و معلوم شد که سبب رد پیوند میگردند، وظیفه اصلی مالیکولهای سازگاری نسجی اتصال با اجزای پپتید پروتئین‌های اجنبی بوده تا آنتیجین را برای حشرات T قابل شناخت بسازند. چون حشرات T صرفاً به آنتیجنها پاسخ میدهند که متصل با حجره باشند، لهذا این مالیکول‌ها برای پاسخ معافیتی حجروی رول اساسی دارند. طوریکه قبلاً هم تذکر یافت سیستم معافیت برای تفریق حشرات خودی از حشرات غیر خودی بوده، ارتباطات حجره به حجره را بدوش داشته و تشوشتات این بخش سبب امراض Autoimmune میشود. کلید تشخیصیه حشرات خودی از غیر خودی موجودیت گلیکوپروتئین‌های سطحی حشرات که بنام MHC یعنی (Major Histocompatibility Complex) اند، میباشد. ژن‌های که باعث کودگذاری این مالیکول‌ها میگردند زیاد بوده مهمترین شان بالای بازوی کوتاه کروموزوم ۲ قرار داشته. مالیکول‌های غشای حجروی MHC به سه گروپ تقسیم میشوند: MHC I، MHC II، و MHC III

مالیکولهای گروه یک (*Class I MHC molecules* یا *MHC I*): *HLA-A*, *HLA-B*, و *HLA-C* در تمام حجرات هسته دار و صفیحات دمویه وجود دارند و متصل با *beta-2 microglobulin* میباشند و توسط تستهای سیرولوژیک کشف میشوند. باپتیدهای اتصال مییابند که از تجزیه پروتینها حاصل شده مثلاً آنتیجنهای ویروسی که در داخل حجره ساخته شده و با *MHC I* ترکیب گردیده، به سطح حجره انتقال مییابند، تا برای لمفوسیتهای *CD8+ cytotoxic T* قابل شناخت گردند. از همین رو لمفوسیتهای *CD8+* حجرات منتن شده توسط ویروس را از بین میبرد.

مالیکولهای گروه دو (*MHC II*) (*Class II MHC molecules*): مالیکولهای *MHC II* که بصورت ابتدائی در مکروفاژها و دیگر حجرات معرفی کننده آنتیجین (*APCs*) مانند *dendritic cells* که در سیستم معافیت رول دارند موجود و با آخذ آنتیجینیک *CD4+* یکجا می شوند، در منطقه *HLA-D* و داری سه سب گروه *HLA-DQ*, *HLA-DP* و *HLA-DR* بوده و مهمترین آن (*HLA-DR*) است. این گروه (*MHC*) با آنتیجنهای منحل و میکروبهایی خارج حجروي 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 میآیند. و اینها از نظر ساختمان و وظیفه از *MHC I* و *MHC II* فرق دارند.

چرا *HLA* مهم استند؟

- عنصر سازگاری در پیوند نسجی استند.
- برای حجرات *T* صرف آنتیجنهای قابل شناخت است که متصل با غشای حجره باشند پس *MHC* در تنظیم پاسخهای معافیتی و ساطت شدهء حجروي رول اساسی دارد.
- حجرات سایتو توکسیک *CD8+* حجرات منتن با ویروس را از طریق تغیر آنتیجنهای کلاس یک شناخته و آنرا منحل مینماید.
- آنتیجنهای کلاس دو در تحریک حجرات *CD4+* کمک مینمایند.



شکل ۵-۶ مغلق *HLA* و ساختمان مالیکولهای *HLA*. *A*, محل ژن ها در مغلق *HLA* نشان داده شده، *B*, دیگرام شیماتیک ساختمان مالیکولهای *class I* و *class II* *HLA*

## میخانیکیت های فرط حساسیت

### MECHANISMS OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS

عکس 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 دران موجود است. تماس با آنتیجین که سبب تولید عکس العمل محافظتی معافیت میگردد میتواند باعث تخریبات نسجی نیز گردد. آنتیجنها ی خارجی مانند گرد و خاک، پولن گلها، اغذیه، ادویه، مواد کیمیاوی و بیولوژیکی میتوانند سبب ایجاد عکس العمل های معافیتی گردند. این عکس العمل ها میتوانند از ناراحتی جزئی مانند خارش جلدي تا امراض مهلك مانند استما برانشیل متفاوت باشد و بنام عکس العمل های فرط حساسیت یاد میگردد. عکس العمل

معافیتی مضر نه تنها در مقابل انتیجنهاي خارجی، بلکه میتواند در مقابل انتیجنهاي داخل المنشاء که از خود انساج تولید میگردند، نیز ایجاد شود. یکعده ازین عکس العملها در مقابل انتیجنهاي که تفاوت جزئی باهم دارند بروز میکند مثلاً عکس العمل هاي که در مقابل ترانسفوژن (تزریق خون) و یارد پیوند بوجود میآید.

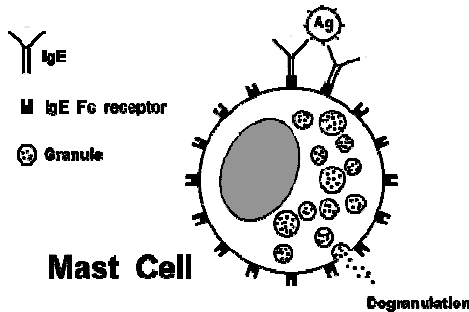
گروپ امراضی که در مقابل انتیجن خودی بوجود میآیند بنام امراض اوتوایمون یاد شده که بعداً در مورد شان بحث خواهد شد. امراض فرط حساسیت به اساس میخانیکیت طریقه تولید آسیب نسجی و تغییرات پتالوژیک تصنیف میگردند (۴)

### 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 الرژن با انتیبادی IgE که قبلاً به سطح مست سل یا بازوفیل اتصال یافته روی میدهد و بسته به محل ورود انتیژن عکس العمل شروع میگردد.

میکانیزم:



سیستم معافیت در تماس اول با انتیجن فعال گردیده و سبب تولید انتیبادی IgE میگردد. این انتیبادی ها در سطح جدار مست سل و بازوفیل میچسبند. وقتی

تماس بعدی با عین انتیژن یا الرژن رخ دهد تعامل انتیژن و انتیبادی در سطح حجرات مست سل و بزوفیل صورت گرفته و در نتیجه سبب گسیختن جدار حجروی و تجزیه دانه هاي آن و آزاد شدن هیستامین و سیروتونین گردیده، (چنانچه در دیاگرام مشاهده

مینمایید). واضح است که هستامین و سیروتونین باعث توسع او عیه، تقبض برانش ها و آزاد شدن واسطه های ثانوی مانند لوکوترینها و پروستاگلاندین شده که اینها به نوبه خود باعث تجمع حجرات التهابی میگردند. تنظیم بخش عظیم این رویداد ها توسط حجرات کمکی تیپ دو ( $TH2$ ) صورت میگیرد، زیرا سایتو کینهای افزاشده توسط آنها (بخصوص  $IL-4$  و  $IL-5$ ) سبب سنتیز  $IgE$  توسط حجرات  $B$  شده و ایزینوفیل ها را فراخوانده و فعال میسازند. یک عکس العمل فرط حساسیت فوری ممکن است بصورت تشوش سیستمیک و یا موضعی رخ دهد، که مربوط طرقتماس با نتیجن میباشد (۱)

#### انافیلکسی سیستمیک (*Systemic Anaphylaxis*)

در صورتیکه نتیجنهای پروتینی مانند سم زنبور و یا دوا (پنسیلین) از طریق تزریقی وارد بدن گردد منجر به ایجاد انافیلکسی سیستمیک میگردد. که در طی چند دقیقه بعد از تماس در میزبان حساس شده، راشهای جلدی ظاهر شده و به بعداً عسرتنفس در اثر انقباض برانشهاری داده و در اثر افزاش زیاد مخاط تشدید میگردد. در بعضی از اشخاص یک عکس العمل شدید که با اعراض چون استما یا نفس تنگی، اذیمای حنجره، اسهال، وشاک انافیلکتیک دیده شده که ممکن در ظرف چند دقیقه به کولاپس او عیه و مرگ مریض منجر گردد.

#### حساسیت اتوپیک (*atopy*)

### *Local, Immediate Hypersensitivity Reactions*

۱- حساسیت موضعی زمانی بوجود میآید که نتیجن تماس موضعی داشته باشد؛ مثلاً: تماس جلدی که سبب راشهای جلدی میگردد، در سیستم هضمی که سبب اسهال و در ریه ها که سبب انقباض برانش ها میگردد. این نوع فرط حساسیت بطور ژنیتیکی



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

۲۳

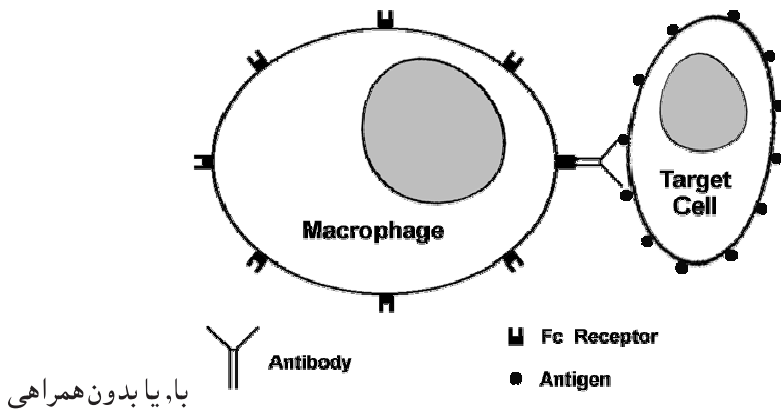
## فرط حساسیت تیپ (۲)

### *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 حجروي تولید میگردند. انتیجن میتواند داخل المنشاء بوده و یا خارج المنشاء باشد.

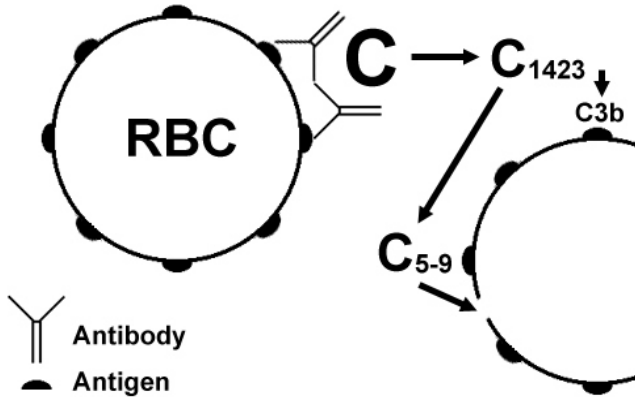
میخانیکیتیهایی امراض با واسطه انتیبادی: انتیبادی ها از طریق هدف فگوسیتوز قرار دادن حجرات، فعال ساختن سیستم کمپلمنت و مداخلات در وظایف حجرات سبب تولید امراض میگردند.

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



کامپلمنتها مورد فگوسیتوز قرار میگیرند. فاگوسیتها آخذه های برای نهایت *Fc*

ایمونوگلوبولین *G* و پروتئینهای کامپلمنت دارند و ازین گیرنده ها برای اتصال و بلع ذرات آپسونایز شده استفاده نموده و نتیجه آن ازبین رفتن حجرات آپسونایز شده در طحال میباشد.



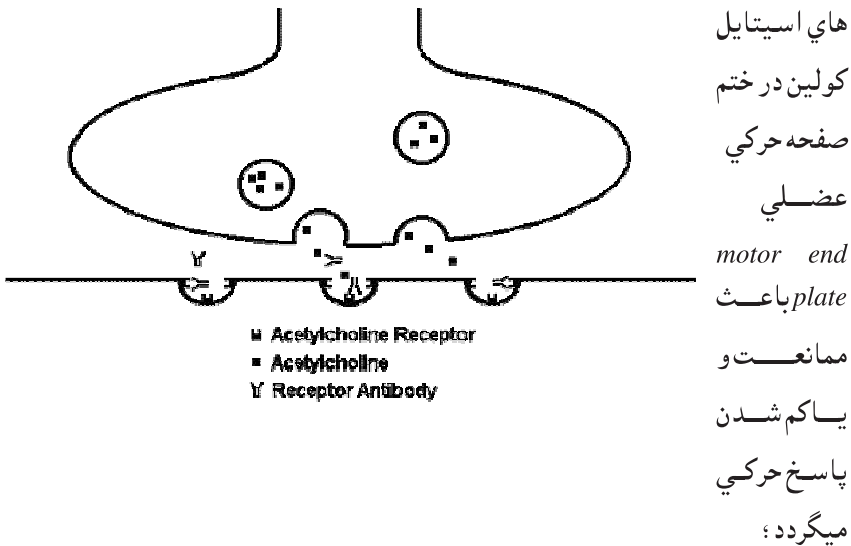
در دیاگرام فوق مکروفاژ با آخذه *FC* که در سطح خویش دارد قادر است تا حجرهء هدف را که با انتیبادی پوشیده شده است شناسائی کند و با اتصال انتیبادی بالای این آخذه حجره هدف را ازبین ببرد.

- التهاب: انتیبادهای متصل با انتیژنهای حجروی سیستم کامپلمنت را از طریق مسیر کلاسیک فعال میکنند، محصولات ناشی از فعالیت کامپلمنت سبب تجمع نوتروفیلها و مکروفاژها شده التهاب آغاز گردیده، در نتیجه، طوریکه در دیاگرام مشاهده مینمائید: کریوه سرخی که نتیجتاً در سطح خویش دارد با اتصال انتیبادی، سبب فعال شدن کامپلمنتها و تشکیل معلق *C5-9* "membrane attack complex" 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 هیمولتیک نوزادان (*erythroblastosis fetalis*) که نتیجه هدف پروتین غشای اریتروسیت (گروپ Rh) بوده با میخانیکیت فوق یعنی آپسونایز شدن و فگو سیتوز اریتروسیتها سبب هیمولیز میگردد.

تشوش و ظیفوی توسط انتی بادی ( *Antibody-Mediated Cellular Dysfunction* ) در بعضی موارد انتیبادی ضد آخذه های سطح حجره، بدون تولید آسیب حجروي و یا التهاب سبب تشوش و ظیفوی حجره میگردد. مثلا در دیاگرام انتیبادی بر علیه آخذه



چنانچه با این میخانیکیت باعث ضعف عضلی 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 تایراید میگردد

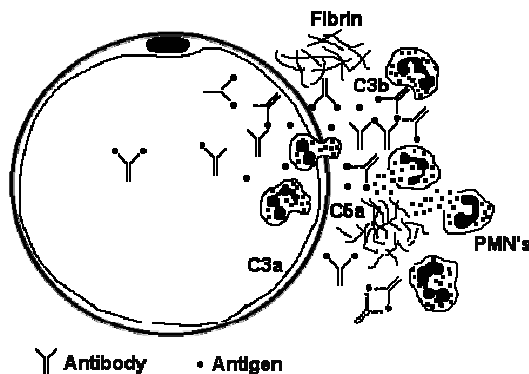
- دیابت مقاوم به انسولین: انتیبادی مانع اتصال انسولین شده، سبب هایپر گلایسیمی و کیتواسیدوزیس می‌گردد.

### فرط حساسیت تیپ III

(Type III Hypersensitivity): کامپلکس معافیتی (Ag-Ab) که در دوران

خون ایجاد شده است، در او عیه دموی رسوب نموده و منجر به فعالیت کامپلمنت و التهاب حاد می‌گردد. نتیجتاً موجود درین کامپلکس میتواند خارج المنشاء مانند میکروبها و یا داخل المنشاء مانند نوکلئوپروتئین باشد.

در دیگرام ذیل کامپلکس معافیتی (Ag-Ab) در دوران بوده و در تحت غشای قاعدوی یک او عیه کوچک نشسته و باعث تجمع کامپلمنت گردیده که در نتیجه سبب جذب PMN's و پاسخ التهابی نیز گردیده است. معلق معافیتی میتواند موضعی و یا سیستمیک باشد.



امراض سیستمیک در اثر کامپلکس معافیتی: معلق معافیتی (Ag-Ab) در داخل دوران در انساج ذخیره شده جسامتهای بزرگتر آن توسط مکروفاژها بلع شده ولی ذرات

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

پتوجنیز امراض فوق به سه مرحله تقسیم میگردد:

۱- تشکل کامپلکس انتیجین انتیبادی در داخل جریان خون. ۲- ترسب 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 انتیجین، بصورت نکروز نسجی و التهاب او عیه موضعی در اثر تشکیل کامپلکس معافیتی حاد محراقی 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 موخر یا "*delayed hypersensitivity*": توسط *CD4+ T* از نوع *T<sub>H1</sub>* حساس شده سایتوکین های افزاز میگردد که سبب تجمع حجرات دیگر بخصوص مکروفاژها گردیده

و لی حجرات *CD8+T* سبب عکس العمل نسجی میگرددند. این نوع فرط حساسیت شامل حالات ذیل است:

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

## میخانیکیت امراض فرط حساسیت ۱.

نوع فرط حساسیت	نمونه های مرضی	میخانیکیت معافیتی	آسیب پتالوژیک
<i>Immediate (type I) hypersensitivity</i>	<i>Anaphylaxis; allergies; bronchial asthma (atopic forms)</i>	آزاد شدن فوری <i>IgE</i> و در نتیجه تولید انبساطی تجمع <i>mast cells</i> هستامین و سیروتونین در مرحله بعدی	توسع او عیبه، اذیما، تقلص عضلات، ملساء و تولید التهاب
<i>Antibody-mediated (type II) hypersensitivity</i>	<i>Autoimmune hemolytic anemia; Goodpasture syndrome</i>	تولید انبساطی های <i>IgG</i> و <i>IgM</i> که با انبساطیهای موجود در سطح خارجی حجره هدف و یا نسج 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 لوکوسیتها را در قبال دارد.	منحل شدن حجره یا <i>Cell lysis</i> و 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 انبساطی — فعال شدن کامپلمنت — جمع آوری لوکوسیتها توسط کامپلمنت و آخذه های <i>Fc</i> — آزاد شدن انزایمها و مالیکولهای توکسیک	التهاب نکروز دهنده او عیبه، 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

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

### سایتو توکسیسیته با مداخله حجرات *T Cell-Mediated* (T)

#### (Cytotoxicity)

این نوع فرط حساسیت توسط لمفوسیت‌های نوع  $CD8+T$  که خاصیت سایتو توکسیک دارند و ساطت شده و باعث کشته شدن حجرات هدف که حاوی آنتیژن اند میگردند. مالیکولهای *Class I* به آنتیژن‌های پپتیدی داخل حجرویی متصل شده و آنها را به لمفوسیت‌های نوع  $CD8+T$  معرفی نموده پپتیدهای ویروسی با مالیکول‌های سازگاری نسجی یکجا شده و در سطح حجرات تبارز مینمایند حجرات سایتو توکسیک آنها را شناسایی 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: (۲)

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

### رد پیوند (*Transplant Rejection*)

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

میکانیزم معافیتی رد پیوند: سیستم *HLA* فکتور کلیدی در بسیاری عکس العمل های رد پیوند است. عکس العمل های رد پیوند هم توسط *T lymphocytes* و هم آنتیبادی و ساطت میگردند و فرط حساسیت تیپ *II* و *IV* در آن زیاد تر سهم استند. سیستم *ABO* بهترین مشخصه آنتیجنهای گروپ خون استند زیرا این آنتیجنها در سطح تمام حجرات به استثنای سیستم عصبی مرکزی تظاهر دارند. پس مطابقت گروپ خون در قبول پیوند رول مهم دارند.

رد پیوند توسط حجرات *T: CTL* ها سبب مرگ حجرات پرانشیم و اندوتیل در نسج پیوندی شده و حجرات *T CD4+* با افزاز سایتوکینها سبب از زیاد قابلیت نفوذیه او عیه و تجمع حجرات التهابی مزمن (مکروفاز و لمفوسیت) گردیده عکس العمل فرط حساسیت موخر میگردند.

رد پیوند توسط آنتیبادی: آنتیبادی های ضد *HLA* هم زمان با عکس العمل حجروی تشکیل شده و هدف اصلی آن اندوتیل او عیه بوده از طریق اتصال با آن سبب فعال شدن کامپلمنت و در نتیجه تجمع صفيحات و فعال شدن سیستم تحثری میگردد.

مرض پیوند بر علیه میزبان

### *(GVH) Graft versus host diseases*

یک عکس العمل عدم سازگاری در یک میزبان است که قدرت معافیتی آن پائین بوده و گیرنده پیوند از شخصی است که قدرت معافیتی کافی داشته میباشد، حادثه اکثراً بعد از پیوند *allogeneic* مخ عظم بوجود میآید ولی میتواند در زمینه پیوند سایر اعضا جامد غنی از نسج لمفاوی نیز بوجود آید. چون شخص گیرنده قبل از پیوند بخاطر تدایوی مرض اصلی تدایوی 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 مینماید، لمفوسیتهای *T* شخص دهنده آنتیجنهای *HLA* نسج گیرنده را بیگانه



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

## امراض او تو ایمیون *Autoimmune Disease*

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

مرض او تو ایمون در اثر آسیب نسجی وارده توسط عکس العمل آنتیبادی و یا حجرات  $T$  در مقابل آنتیجین خودی میباشد. این امراض میتوانند مختص یک عضو بوده ( *organ-specific disease*) که بهترین مثالهای آن *type I diabetes mellitus* که در آن حجرات  $T$ ، حجرات  $\beta$  جزایر پانکراس را مورد حمله قرار داده و *multiple sclerosis* که در آن  $T$  cells میالین سیستم عصبی مرکزی را مورد حمله قرار میدهند و یا اینکه عمومی و سیستمیک (*generalized or systemic disease*) باشند که مثال خوب آن *SLE* میباشد. (۱۹)

چون امراض او تو ایمون 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 آنتیجین حتی بعد از تماس لمفوسیت اختصاصی با آن نباشد.

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

تحمل مرکزی: شامل حذف لمفوسیتها *T* و *B* ضد خودی در جریان تکامل در اعضاي لمفاوي مرکزی (تایمس برای حجرات *T* و مخ عظم برای حجرات *B*) میباشد. حجرات *T* در حال تکامل در تیموس با انتیجن های پروتینی خودی که در پهلوي *MHC* خودی متصل به غشاي حجرات *APC* ها در تیموس به آنها شناسانده میشوند مقابل شده و در صورتیکه آخذه برای این انتیجنها داشته باشند دچار اپوپتوزیس شده و حذف میگردند. حذف لمفوسیتهاي ضد خودی کاملاً بدون نقص صورت نگرفته، زیرا بسیاری از انتیجنهاي خودی در تیموس وجود ندارد؛ بنابراین تعدادی از لمفوسیتهاي *T* دارای آخذه ها برای این او تو انتیجنها وارد محیط میگردند و همین پروسه در سلسله لمفوسیتهاي *B* نیز صورت میگیرد. (۱)

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

بالقوه مخرب هستند مگر اینکه بطریقه دیگری نهی شوند. اینکه چطور این لمفوسیتها نهی میشوند بدرستی معلوم نیست ولی فعالیت مستقیم *T-Suppressor cells* و موجودیت فکتورهای نهی کننده در خون پیشنهاد شده. این فکتورها یا انتیجنها را میپوشانند و یا همراه با آخذه های آن در لمفوسیتها تعامل مینمایند. بعضی از این فکتورهای نهی کننده توسط حجرات *B* تولید میگردند. (۲۳)

## لوپوس اریتماتوز سیستمیک

*Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

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

تظاهرات آن اشکال مختلف داشته، وصف مشخصه ندارد تشخیص مرض از روی اعراض و علائم همراه با دریافت های سیرولوژیک صورت میگیرد. تغییرات پتالوژیک حاصله مرض در نتیجه ترسب معلق معافیتی بوده در اعضایی مختلف بوده و آفت مشترک در تمام اعضایی مصاب عبارت از تغییرات و عائی از اثر نکروز فبرینوئید جدار شرائین میباشد. علاوه بر فبرین مواد دیگر از قبیل DNA، کامپلمنت و ایمونوگلوبولین ها نیز در جدار شرائین رسوب کرده در نتیجه جدار شرائین ضخیم و مجرای آن تنگ میگردد. اعراض و علائم مرض زیادتر در کلیه، جلد، غشاهای مصلی، مفاصل و قلب دیده میشود. چنانچه در جلد باعث بروز راشهای جلدي 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 ایمونوگلوبولین و کامپلمنت در محل اتصال درم اپیدرم در نواحی مائوف و غیر مائوف میباشد. مخصوصا رسوبات دانه دار ایمونوگلوبولین در نواحی غیر مصاب جلد علامه اختصاصی مرض است. خرابترین پرابلم SLE گلو میرولونفریت (*Glomerulonephritis*) بوده و عدم کفایه کلیوی علت معمول مرگ این مریضان است.

التهاب غشاهای مصلی توام با تجمع اکزودات فبرین و التهاب او عیه، ارتشاح لمفوسیت ها در اطراف او عیه و نکروز فبرینوئید دیده شده و به فبروز این غشاها میانجامد. (۱)

درین مرض او توانتیبادهای بر علیه ترکیبات هسته و سائیتوپلازم، هردو پیدا شده و انتیبادی ضد هستوی ANA بر علیه چند نوع انتیجین مانند DNA، هستونها و پروتینهای غیر هستونی متصل به RNA تشکیل شده که به طریقه immuno fluorescence آنرا در سیروم مریضان میتوان دریافت نمود. برای تشخیص SLE تستهای انتیبادی ضد هستوی (Antinuclear antibody) (ANA) که مستقیماً بر ضد چندین انتیژن هسته ها ساخته شده و به چهار گروپ تقسیم میگردد باید اجرا گردد:

۱- انتیبادی بر علیه هستونها ۲- انتیبادی های ضد DNA ۳- انتیبادی ضد پروتینهای غیر هستونی متصل به RNA و ۴- انتیبادی ضد انتیژنهای هستوی.

علت اساسی شکست تحمل خودی در SLE شناخته نشده است، ممکن است حضور دوامدار و فراوان انتیژنهای هسته ای، ژنهای مستعد کننده به ارث رسیده و تحریکات محیطی (مانند اشعه ماورای بنفش، که سبب اپوپتوز حجروی و آزاد شدن پروتینهای هسته ای میگردد) باشد. بعضی از ادویه نیز میتوانند که باعث SLE شوند مانند:

isoniazid و hydralazine, procainamide (۱۹)

### **Discoid lupus erythematosus (DLE)**

درین مریضان صفحات برجسته احمراری توام با تفلسات کراتینی جلدي بدون مصابیت سیستمیک موجود بوده یک مرض سلیم است، در یک سوم این مریضان ANA مثبت است ولی میتواند به SLE تبدیل شود. (۱۹)

## Rheumatoid Arthritis

یک مرض التهابی مزمن است که اساساً مفاصل را مصاب ساخته و لی میتواند که انساج خارج مفصلی مانند جلد، او عیبه، ریه ها و قلب را نیز مصاب بسازد شواهد زیادی دلالت بر طبیعت او تو ایمون بودن آن وجود دارد.

## تصلب جلد یا تصلب سیستمیک

### Scleroderma (Systemic Sclerosis)

*Scleroderma* و یا *Systemic Sclerosis* عبارت از یک مرض مزمن با اسباب ناشناخته که مشخصه آن تجمع غیر نورمال نسج لیفی در انساج مختلف است که از اثر فعال شدن فبروبلاستها 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:

*C* - *Calcinosis* یا ذخیره نودولهای کلسیم در جلد و دیگر قسمتها.

*R* - پدیده رینو (*Raynaud's phenomenon*) حساسیت به سرما.

*E* = مشکل شدن حرکات مری (*Esophageal dysmotility*) در اثر فیروز تحت مخاط.

*S* - سخت شدن جلد نهاییات یا انگشتان (*Sclerodactyly*) در اثر فیروز طبقه درم.

*T* - یا توسع او عیبه شعریه (*Telangiectasias*). (۱۹)

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

میمیرند. ریه ها مصاب فیروز منتشر گردیده، در جلد نیز فیروز ناحیوی دیده شده، التهاب و ضعف عضلات اسکلتی *Polymyositis* که بعضاً مترافق با راشهای جلدی بوده بنام *Dermatomyositis* یاد شده، اکثراً در سنین ۴۰-۲۰ و لی بعضاً در سنین ۵-۱۵ نیز دیده شده اکثراً خانمها را مصاب ساخته. توسط *T-cells* و ساطت شده و ۱۰-۲۰٪ به طرف کانسر میروند.

## سندروم های عدم کفایه معافیت

### ( *IMMUNOLOGIC DEFICIENCY SYNDROMES* )

سندروم های عدم کفایه معافیت را بصورت عموم بدوگروپ تقسیم نموده اند. عدم کفایه ابتدائی و عدم کفایه ثانوی.

## عدم کفایه معافیت اولیه

### ( *Primary Immunodeficiency* )

زیادترین سندرومهای عدم کفایه معافیت اولیه جنتیک بوده با مصابیت بخشهای معافیت تطابقی یعنی معافیت خلطی و حجروی و یا مصابیت میخانیکیتهای دفاعی طبیعی از قبیل کامپلمنت ها و یا حجرات فگوسیت کننده و *NK* عضویت را تحت تاثیر قرار میدهند. اگرچه نقص معافیتی اولیه اکتسابی به گروپهای خلطی و حجروی تقسیم بندی شده ولی با در نظر داشت تعاملات گسترده بین لمفوسیتهای *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، بعضاً حتی تشخیص و تفکیک این تقسیم بندی نیز مشکل میگردد. اکثراً سندرومهای عدم کفایه معافیت اولیه در طفولیت (شش ماهگی الی دو سالگی) تظاهر نموده طوریکه این اطفال به انتانات حساس بوده و بصورت متکرر به

امراض اتناني مصاب میگردند. درین بحث اولاً از عدم کفایه *B cells* شرع نموده بعداً عدم کفایه مختلط و نقصان در پروتینهای کامپلمنت توضیح داده خواهد شد. (۸)

### مرض بروتون

#### (*X-linked Agammaglobulinemia of Bruton*)

*Bruton's Disease* از اثر نقص جنیتیکی موجود در بازوی طویل کروموزوم *X* که در نتیجه آن نقص در پخته شدن حجرات پیشقدم *B* در مخ عظم بوجود میآید. مرض معمولاً بعد از سن شش ماهگی که ایمنوگلوبولین های گرفته شده از مادر ختم میگردد، تظاهر نموده و این کودکان به اتنات متکرر که عوامل آن *Haemophilus influenzae*، *Streptococcus pneumoniae* و *Staphylococcus aureus* اند مصاب میگردند. از سببی که انتیبادی ها در خنثی سازی ویروسهای که در جریان خون و افرازات مخاطی وجود دارند رول مهم دارند این مریضان به یکتعداد امراض ویروسی از قبیل *enteroviruses* (ایکو و ایرس، ویروس پولیو و کوکساکسی 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 ایمنوگلوبولینهای دوران موجود است.
- مراکز موءلد (*Germinal centers*) تمام عقدات لمفاوی و پلکهای پایری، اپندکس و تانسل ها بدون تکامل و پختگی دیده میشوند.
- پلازماسل ها در هیچ قسمت بدن قابل دریافت نیستند.
- معافیت حجروی درین اطفال نورمال است. (۸)

## عدم کفایه معافیت متغیر معمول

## (Common Variable Immunodeficiency)

عبارت از گروه تشوشتات نامتجانس اند که در همه واقعات آن سویه تمام انواع ایمنوگلوبولینها پائین بوده و با نقص در پاسخ انتیبادی به انتان یا واکسن و ازدیاد ابتلا به انتانات مشخص میگردد. چون درین مرض تعداد لمفوسیتها در خون و انساج لمفاوی نزد اکثریت مریضان نورمال اند، از مرض پروتون 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 پروتون بوده ولی برخلاف آن هردو جنس را مساویانه مصاب ساخته و اعراض آن دیرتر یعنی در کودکی و نوجوانی ظهور میکند.

از نظر هستولوژی نواحی مربوط حجرات بی در انساج لمفاوی هایپر پلاستیک بوده و نمایانگر بینظمی معافیتی است. یعنی حجرات بی در پاسخ به انتیجین ها تکثر نموده ولی انتیبادی تولید نموده نمیتوانند. امراض او توایمون مانند روماتوئید ارترایتس و امراض کانسری انساج لمفوئید درین مریضان عمومیت دارد. (۱)

## مثالهای از انتانات در انواع عدم کفایه معافیتی

نوع عامل مرض	عدم کفایه حجرات <i>T-</i>	عدم کفایه حجرات- <i>B</i>	عدم کفایه کریوات سفید دانه دار	عدم کفایه <i>Complement</i>
باکتری	عفونت باکتریایی <i>Bacterial sepsis</i>	<i>Streptococci,</i> <i>Staphylococci</i> <i>, Haemophilus</i>	<i>Staphylococci,</i> <i>Pseudomonas</i>	انتانات نایسریایی و دیگر انتانات مؤلفه قیح



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

### عدم کفایه منفرد *IgA*

#### (*Isolated IgA deficiency*)

در حدود یک فی ۷۰۰ نفر از نژاد اروپایی به فقدان *IgA* مصاب بوده درین اشخاص پلازما سل های تولید کننده *IgA* از *B lymphocytes* ساخته نمیشوند. در حقیقت نقصان در پخته شدن و ایفای وظیفه حرات *B* موجود است. چون در حالت نورمال *IgA* به صفت یک مانع مخاطی در مقابل پروتینهای بیگانه و آنتیجنها میباشد، در صورت عدم موجودیت آن خطر مصابیت به آنتانات باکتریایی طرق تنفسی، هضمی و بولی موجود بوده و مستعد امراض اتوایمون مانند *systemic lupus erythematosus* و *rheumatoid arthritis* میباشد. میخانیکیت عدم تفریق پذیری حرات *B* به پلازما سل های افزاز کننده *IgA* نامعلوم بوده در حدود ۴۰٪ این مریضان در خون خویش دارای آنتیبادی های ضد *IgA* بودند که با انتقال خون دارای *IgA* در این مریضان آنافیلکسی سیستمیک در آنها دیده شده است لهذا؛ در موقع ترانسفوژن باید این موضوع مد نظر باشد. (۱/۲۴۱)

### هایپوپلازی تایموس (*DiGeorge Syndrome*)

این سندروم از سبب نقصان ولادی که در موقع تشکیل اعضا یا *organogenesis* در تریمستر اول حاملگی در قسمت تشکیل کیسه بلعومی رخ میدهد پیدا شده که در اثر آن یک حذف شدگی در بازوی طویل کروموزوم ۲۲ وجود آمده که از نظر اناتومی یک اپلازی (*Aplasia*) و یا *Hypoplasia* تایموس، غدوات پارا تایراید، اوعیه بزرگ و مری را در بر میگیرد که بدو شکل: مکمل و قسمی دیده میشوند. در شکل مکمل آن طفل دارای سوپه نورمال *immunoglobulin* بوده و در بعضی واقعات *IgE* زیادتر بوده ولی *IgA* کمتر است ولی کمبود قابل ملاحظه حجرات *T* دورانی طفل را در مصابیت امراض ویروسی و فنگسی مساعد میسازد معافیت خلطی از سبب عدم فعالیت *T helper cell* غیر نارمل میباشد سوپه ایمنونوگلوبین های خون اکثراً نارمل میباشد. ولی بعضاً *Aplasia* غدوات پارا تایراید و کمبود کلسیم خون باعث از بین رفتن طفل میگردد. در شکل قسمی آن کمبود خفیف در تعداد حجرات *T* دورانی موجود بوده که در مقابل وظایف خویشرا زیادتر میسازند. (۱)

عدم کفایه معافیت مختلط شدید

### *Severe Combined Immunodeficiency*

(*SCID*) یا (*Swiss Type*) وخیم ترین نوع عدم کفایه ولادی معافیت است نقص معافیتی خلطی و حجروی بوده، این نقص از سبب عدم انکشاف لمفوسایت های *T* و *B* میباشد. در این مرض *Thymus* هایپوپلاستیک بوده، همچنان عقدهات لمفاوی، طحال، نسج لمفاوی معائی اتروفیک بوده و فاقد مراکز ژر مینال لمفوسیت های *B* و مناطق پاراکورتیکل حجرات *T* هستند. بنابراین مبتلایان دچار لمفوپینی شدید حجرات *T* و *B* میباشد. در بکتعداد موارد ممکن است حجرات *T* نارسیده و حجرات *B* غیر فعال

افزایش پیدا کند. ایمونوگلوبین‌ها در سیروم موجود نمی‌باشند. سویه *IgG* سیروم پائین بوده و تقریباً *IgM* و *IgA* وجود نداشته در نزد این اطفال. برفک دهان، راش‌های جلدي کاندیدیایی، اسهال معند، انتانات شدید طرق تنفسی با *Pneumocystis carinii* و *Pseudomonas* بعد از تولد دیده شده و بعد از سه ماهگی این کمبود زیادتر ظهور نموده و این اطفال به امراض شدید ویروسی مصاب میگردند (۲)

### سندروم ویسکات الدریدج (*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 صفيحات دمويه (*thrombocytopenia*) و اکزیم بمشاهده رسیده و صفيحات دمويه 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 *septicemia* بوده و مشکل خونریزی نیز از سبب کمبود صفيحات دمويه 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 اتوایمیون مثل *Systemic Lupus Erythematosis* میباشد. عدم کفایه فکتورهای (*C6*, *C7* و *C8*) شخص را به انتانات متکرر پیوجنیک مستعد میگرداند عدم کفایه *C3* که جزء هر دو طریقه کلاسیک و الترنتاتیو میباشد خطرات جدی انتانات متکرر تقیجی را در پی دارد.

### عدم کفایه معافیت ثانوی

این نقایص معافیتی ممکن است در مبتلایان به سوء تغذی، انتانات، کانسر، امراض کلیوی و یا در اثر سرکوب مغز استخوان و وظایف لمفوسیتها در اثر تدایوهای

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

## ایدس (AIDS)

### *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*

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

### اپیدیمولوژی

مطالعات اپیدیمولوژیک در کاهلان پنچ گروپ را در معرض خطر این مرض شناخته اند.

*Homosexual* بزرگترین گروپ بوده که در زیاد تر از 50% شان مصابیت را پور داده شده و فعلاً واقعات شان به 42% تنزیل یافته است

معتادین که دواي وریدی میگیرند (*Intravenous drug abusers*) که 25% واقعات نزد شان دیده شده. از طریق گرفتن خون که ممکن دهنده آن مصاب بوده باشد.

- *Heterosexual* کسانی که روابط جنسی با کسی که مصاب است. 10%.

- واقعات که منشا آن تعیین شده نمیتواند 2%.

طبق راپور سال 2002 اپیدیمولوژی ایدس در اطفال تحت ۱۳ سال کاملاً متفاوت است:

یعنی 90% از طریق مادر به طفل سرایت نموده و 10% دیگر از طریق ترانسفوژن 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 پیشک ها، میمون ها، گوسفندها، گاوها و نیز کمخونی انتانی اسپها میباشد بوجود میآید.

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

تحلیل مالیکولی HIV-1 تغییرات قابل ملاحظه را در قسمتهای معینی از ژینوم نشان داده است و مهمترین آن، تغییرات در گلایکو پروتینهای لفافه ویروس است، چون عکس العمل معافیتی خلطی در مقابل لفافه آن صورت میگردد، پس تغییرات در لفافه ویروس باعث ایجاد مشکلات در ساختن واکسین واحد در مقابل ویروس میگردد. HIV-1 به سه سب گروپ دیگر تقسیم گردیده که عبارتند از: *M (major)*، *O (outlier)* و *N (neither M nor O)* معمولترین ترین 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 عمده کپسید ( $p24$ )

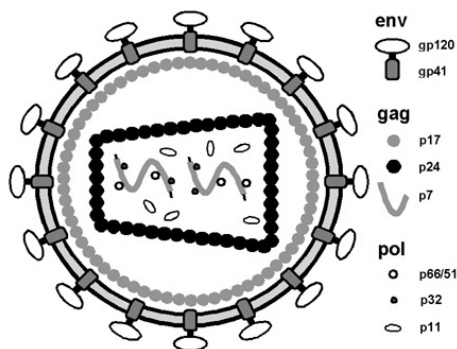
۲- نوکلیو کپسید  $p7/p9$

۳- دو کاپی ژینوم  $RNA$

۴- سه انزایم:  $reverse\ transcriptase$  و  $integrase, protease$  میباشد.

انتیجنی که بیش از همه برای تشخیص انتان استفاده میگردد  $P24$  است. محور ویروس توسط متریکس بنام  $p17$  احاطه گردیده که در لفافه یا  $env$  آن گلیکوپروتین های مخصوص و ایرس ایدس غرس شده است و اساس ساختمان لفافه و ویروس را دو گلیکوپروتین  $gp120$  و  $gp41$  تشکیل داده که در منتن ساختن حجرات رول مهم دارند.

پروتئاز ویروسی در ساختن پروتئینهای پخته حتمی بوده از همین سبب موثرترین ادویه ضد ایدس ادویه اند که تاثیر نهدی کننده پروتئاز ویروسی را دارند و از تولید پروتئینهای پخته جلوگیری میکنند. ( $13/272$ )



در شکل ۸-۵: اجزای ساختمانی و ایرس ایدس شامل اجزای انتیجنیهای کلیدی در دیگرام

دیده میشود. ژنوم و ایرس  $HIV-1\ RNA$  حاوی ژنهای  $env$  و  $pol, gag$  است

به علاوه سه نوع ژنهای سنتندر که ذکر شد  $HIV-1$  دارای یکتعداد ژنهای اضافی

دیگر نیز میباشد. از جمله  $vpr, nef, vif, rev, tat$  و  $vpu$  که برای تنظیم و هماهنگ سازی

اجزای ویروسی میباشد.

تکثر و پتوجنیزیز و ایرس ایدس

### *Pathogenesis of HIV Infection and AIDS*

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

سیکل حیاتی HIV: HIV در ابتدا باعث انحطاط سیستم معافیتی حجروي گردیده که نتیجه آن از دست دادن شدید حجرات *helper T cells* و عدم کفایه وظیفوی حجرات باقیمانده آن میباشد. انتان بعد از حجرات *CD4+ T*, مکر و فاژها، حجرات دندریتیک و مونوسیتها را منتن ساخته و بعداً انتان در اعضاي لمفاوي جاگزین شده جاي که میتواند برای مدت نامعلوم مخفی باقی بماند. کاپی سازی فعال و بیروس باعث منتن شدن تعداد زیاد تر حجرات و در نتیجه پیشرفت به طرف AIDS است. پس در ابتدا باید میخانیکیت دخول و بیروس در لمفوسایت های *T* و مکر و فاژها 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*) و بیروس با حجرات *CD4+ T cells* و دیگر حجرات *CD4+* و دیگر حجرات *CD4+* بخصوص *dendritic cell, macrophages, monocytes* میباشد. ولی تنها اتصال با *CD4* برای منتن ساختن حجرات کافی نبوده بلکه باید برای دخول در حجره *HIV gp120* با دیگر رسپتور های سطح حجرات نیز ترکیب گردد. دانستن طرز ترکیب رسپتورهای سطحی حجرات با گلائیکو پروتین و بیروس بسیار مهم بوده و میتواند اساسی برای تدای ضد و بیروس باشد. (۹)

وقتی که و ایرس ایدس توسط گلائیکو پروتین قشر خارجی به آخذه های لمفوسایت های خود را وصل مینماید محتویات آن داخل لمفوسایت میگردد. توسط انزایم *Reverse Transcriptase* به امتداد رایبونوکلئیک اسید و ایرس دی اوکسی 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 نامعلوم غیرفعال باقی بماند بهمین سبب است که دور تفریح مرض ایدس غیر معین و طویل میباشد و یا ممکن است *DNA* پرو وایرس، کاپی شده و ذرهء کامل وایرس تشکیل گردد و از غشای حجرویی بصورت جوانه یا *Budding* از حجره خارج گردد، عین عملیه در مونوسایتها و میکروفاژها نیز صورت میگیرد.

غرس پروتین های قشر وایرس در غشای حجرویی میزبان بیشتر از ضرورت وایرس بوده یک تعداد آن در غشای لمفوسایت های منتن موجود میباشد که در تخریب لمفوسایت ها نقش عمده را بازی میکند.

در *Pathogenesis* مرض پروتین های قشر وایرس که در غشای حجرویی لمفوسایت ها و مونوسایت های منتن موجود میباشد نقش عمده را بازی میکند که سبب تخریب لمفوسایت ها میگردد چون تعداد آخذه ها در مونوسایت ها و میکروفاژها کم است بناءً این حجرات تخریب نمیشوند و باعث دوام و انتشار وایرس در بدن و دیگر انساج میگردد.

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



## اعراض و علائم ایدس

*Clinical Features of AIDS*

وقتی که لمفوسیت‌های *CD4* کمتر از 200/microliter گردد درین مرحله اعراض و علائم مرضی که عبارت از امراض اند که از سبب میکروب‌های فرصت طلب و یا نیوپلازمی‌ها که از سبب *AIDS* بوجود می‌آید ظهور می‌کند.

اعراض و علائم عمده عبارتند از: تب دوامدار، گلودردی، ضخامه عقدات لمفاوی عمومی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، اسهال مزمن، درد مفاصل و عضلات، تظاهرات عصبی و نیوپلازم‌ها را نشان می‌دهند. امراض انتانی بزرگترین علت مرگ و میر درین مریضان به حساب می‌آید. چنانچه ۱۵-۲۰٪ مریضان نومونیا توسط فنگس‌های فرصت طلب را نشان می‌دهند. (۱۵)

انذار مرض بسیار خراب بوده و طوری که در متن تذکر داده شد به علت موجودیت تیپها و سبب تیپها مختلف و بیروس و اکسین و تداوی موثر نیز بر ضد مرض موجود نمی‌باشد (۱) جدول ۱-۵ انتانات فرصت طلب و نیوپلازم‌های که در مریضان منتن شده با *HIV* دیده میشوند:

## انتانات

انتانات پروتوزوایی و کرهما

التهاب امعا *Cryptosporidiosis*, نومونیا منتشر انتانی *Pneumocytosis*, نومونیا و انتان سیستم عصبی

مرکزی *Toxoplasmosis*

انتانات فنگسی

کاندیدیا یازیز مری‌ریه‌ها و قصبات، *Cryptococcosis* انتان عصب مرکزی، *Coccidioidomycosis* منتشر،

*Histoplasmosis* منتشر.

## انتانات بکتریایی

توبر کلوژ ریوی و خارج ریوی، نومونیا و مننجهیت منتشر *Nocardiosis*، انتان سلمونیلائی منتشر

## انتانات ویروسی

انتانات سیستم عصبی مرکزی، التهاب بینی، امعا و ریه ها *Cytomegalovirus*، تبخال موضعی و منتشر

اندفاعات منتشر ویا موضعی *Varicella-zoster*

## نیوپلازمها

کپوزین سرکوما، لمفو مای غیر هو جکن *B-cell*، لمفو مای اولیه دماغ، کانسر مهاجم عنق رحم

امیلائیدوزس *Amyloidosis*

*Amyloidosis* که همراه با تشوشتات ارثی و التهابی ایجاد میشود، عبارت از ترسب خارج حجروی پروتئینهای لیفی است که بصورت درست چین نخورده و فبریل های غیر منحل را ایجاد نموده، تجمع غیر معمول شان در فاصله بین حجات سبب آسیب و تشوش وظیفوی نسج میگردد. موجودیت گروپهای قندی درین پروتئینها سبب شده تا در تلوین به رنگ نشاسته (*Amylos*) ظاهر گردند بنابراین بنام *Amyloid* یاد میگردد، حال آنکه با نشاسته ارتباطی ندارند. ۱۱

رسوب این پروتئینها ممکن است بنا بر علل ذیل باشد:

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

جهش ها که باعث ایجاد پروتئینهای گردد که نمیتوانند بدرستی پیچ خورده و تمایل به

تجمع دارند، تجزیه پروتئولیتیک ناقص یا ناکامل پروتئینهای خارج حجروی.

## مشخصات پتالوژیکی

امیلوئید با تلوین  $H + E$  بصورت گلابی متجانس در فاصله بین حجات انساج مصاب

دیده شده دارای منظره متجانس هیالینی می باشد. 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* برنگ سبزی 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 مایکروسکوپی یک متمایز داشته و به روش های مخصوص بخود تلوین گردد.

تشخیص آن با اجرای میتودهای *Immunohistochemical* صورت میگیرد (۱۱/۵۸۳) تقریباً ۹۵٪ مواد امیلوئید از فیبریل های پروتین ساخته شده و ۵٪ باقیمانده متشکل است از: جزء *P*

(*P component*) و دیگر گلائیکو پروتین ها. از ۲۰ نوع بیوشیمیک مختلف پروتین های امیلوئید که شناخته شده معمولترین آن سه نوع است:

پروتین زنجیر سبک (*AL (amyloid light chain)*) از پلازما سل ها مشتق شده و حاوی زنجیر سبک ایمونوگلوبولین است.

*AA (amyloid-associated)* یگانه پروتین غیر ایمونوگلوبولین بوده توسط کبد از پروتین دیگر سیروم بنام *SAA (serum amyloid-associated)* ساخته میشود.

*$\beta$ -amyloid protein (A $\beta$ )* در آسیب های دماغی مانند مرض الزیمر دیده میشود از گلائیکو پروتین با وزن مالیکولی بلند بنام پروتین پیشقدم امیلوئید ساخته میشود و با  *$\beta$ 2-microglobulin* اشتباه نگردد. (۱)

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

*Transthyretin (TTR)* یک پروتین نورمال که در اتصال با تایروکسین (*thyroxine*) و 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

$\beta 2$ -microglobulin یک جزء از *MHC class I molecules* و از جمله پروتینهای 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 علائم بوده و بصورت تصادفی در اوتوپسی کشف گردد و هم ممکن است سبب تشوشات کلینیکی شدید و حتی مرگ گردد. بصورت خارج حجروی تراکم نموده و با اشغال مسافه بین حجرات باعث بیجاشدن حجرات شده اجزای وظایف شان را به مخاطره میاندازد و اکثراً در جدار او عیه تراکم مینماید و نظر به حالت و محل ذخیره، توام با تعدادی از اعراض میباشد. اعراض علائم مهم شامل: باختن وزن، خستگی، عدم کفایه کلیه، عدم کفایه احتقانی قلب *carpal tunnel syndrome* و نیوروپاتی محیطی اند. اعضایی که معمولاً مصاب میگردد عبارتند از: قلب، کبد و کلیه همچنان طرق هضمی و ریه ها مصاب شده ولی اعراض واضح ندارند.

### تصنیف بندی امیلوئیدوزیز (*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 گروپ های سیستمیک و موضعی تقسیم میگردد. (۱۱)

امیلوئیدوزیز اولیه یا (*Primary Amyloidosis*)

(*Immunocyte Dyscrasias with Amyloidosis*)

معمولترین نوع امیلوئیدوزیز بوده که زنجیرهای سبک  $\lambda$  و  $\kappa$  ایمنوگلوبولین

(*Bence Jones proteins*) که توسط پلازما سل های مریضان *multiple myeloma*

افراز میشود در تشکل این نوع امیلوئید رول داشته فبریل های آن از نوع *AL (Amyloid Light chain)* است. (۱۱)

امیلوئیدوزیز ثانویه یا (*Secondary Amyloidosis*)

(*Reactive Systemic Amyloidosis*)

این نوع امیلوئیدوزیز اساساً کبد، طحال و گلوبولین های کلیه را مصاب می سازد. بصورت تالی در حالات انتانات بسیار طولانی مدت مانند توبرکلوز، *Osteomyelitis* مزمن، امراض مزمن جلدي مرض هوچکن و کر سینوماي کلیه دیده میشود. گرچه میتواند در امراض مزمن غیر انتانی مانند *Rheumatic arthritis* که منشا *Immunologic* دارد نیز بوجود آید.

فبریل های آن از نوع *AA (Amyloid Associated)* که از *serum amyloid associated*

*protein (SAA)* منشا گرفته میباشد. (۱۱)

تصنیف بندی *Amyloidosis* (۱)

ماده پروتئینی پیشقدم	فبریل های پروتئینی	امراض مربوطه	تصنیف کلینیکی
امیلوئید سیستمیک (عمومی)			

امیلوئیدوز اولیه امیلوئیدوز تالی امیلوئیدوز دیا لیز کلیوی	امراض تکثري مونوکلونل لمفوسیتهاي B Multiple myeloma و امراض التهابي مزمن عدم کفایه مزمن کلیه	AL AA  Aβ2 m	زنجیر سبک ایمونوگلوبولین بخصوص نوع 1 SAA β2-microglobulin
Familial Mediterranean fever امیلوئیدوز نیورو پاتی محیطی امیلوئیدوز پیری سیستمیک	- - -	AA ATT R ATT R	SAA Transthyretin Transthyretin امیلوئیدوز موضعی
امیلوئیدوز دماغی کرسینوما میڈولری تیرا اید جزایر لانگر هانس فکتور ناتریور تیک دهلزی	مرض الزیمر - Type II دیابت	Aβ Cal IAP P	APP کلستونین Islet amyloid peptide

امیلوئیدوز ارثی فامیلی

( Heredofamilial Amyloidosis )

عمده ترین نوع امیلوئیدوز که فامیلی می باشد عبارت از Familial Mediterranean fever می باشد. که متصف با التهاب عود کننده مفاصل و غشاهای مصلی است. فبریل های امیلوئید آن مرکب از پروتین AA مشتق شده از پروتین SAA سیروم بوده توزیع امیلوئید وسیعاً در انساج موجود بوده بعضاً مترافق با نیوروپاتی محیطی پیشرونده و اشکال دیگر آن کلیه، چشم و قلب را مصاب میسازد.

امیلوئیدوزیز مرتبط با همیودیالیز

( *Hemodialysis-Associated Amyloidosis* )

$\beta_2 m$ : نزد مریضانیکه برای سالهای طولانی تحت دیالیز کلیوی قرار دارند از سبب احتباس

$\beta_2$ -microglobulin در سیروم که باعث تشکیل فبریل های امیلوئید شده که در مفاصل و انساج ذخیره میشود.

امیلوئیدوزیز موضعی ( *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 غیر قابل کنترل است. تومور "Tumor" یا کتله در حقیقت یک نشوونما یا یک تورم را ارائه میکند، در سابق تومور به تورمی اطلاق میشد که از اثر التهاب بوجود میآید، مثلاً یک گرانولوما، چون نیوپلازم نیز باعث تورم میگردد کلمه تومور به آن اطلاق شد. مگر حالا برای تورم غیر نیوپلاستیک از کلمه تومور استفاده نشده و این کلمه معادل نیوپلازم است. اونکولوژیست برجسته بریتانیایی Willis یک تعریف خوب برای نیوپلازم ارائه داشته است: (نیوپلازم یک کتله غیر نورمال 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 باز هم به نشوونمای خود ادامه میدهد).

انکولوژی (Oncology) به معنی مطالعه تومورها ( $oncology = tumor$ ) 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 سرسختانه میچسبند. (۱)



## نامگذاری نیوپلازما

### (*Nomenclature of Neoplasia*)

بر اساس منشأ: تمام تومورهای سلیم و خبیث متشکل از دو بخش 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 اروایی آن باشد. نامگذاری تومور بر اساس عناصر پارانشیم آن گذاشته شده است (۴).

#### نامگذاری تومورهای سلیم

عموماً تومورهای سلیم 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 سلیم که از حجرات فیروپلاستیک منشأ میگیرند بنام *Fibroma*، تومورهای سلیم غضروفی بنام *Chondroma* و از اوستیوبلاستها *Osteoma* یاد میشوند. برخلاف نامگذاری تومورهای سلیم نسج اپیتل مغلق بوده و تصنیف متفاوت دارند. که بعضاً به اساس حجرات اساسی، بعضاً به اساس منظره میکروسکوپی و بعضاً هم به اساس منظره میکروسکوپی صورت گرفته است.

بطور مثال: اصطلاح ادنوما *Adenoma* یک نیوپلازم سلیم 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 سلیم اپیتل کلیه که از تیوبهای کلیه منشأ گرفته ولی شکل مجموعه ای از غدوات را

میگیرد و یا یک کتله غیر متجانس حجرات قشر غده فوق الکلیه که شکل معین ندارد نیز بنام ادنوما یاد میشوند.

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

*Cystadenoma*: توده های کیستی میان خالی هستند که در تخمدان بوجود آمده و گاهی به علت ترشح مواد در داخل آن، ادنوما توسع نموده و شکل کیست را بخود میگیرد.

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

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

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

نامگذاری تومور های خبیث

کرسینوماها (*carcinomas*): از سطح اپیتل منشأ گرفته (طرق تنفسی، طرق هضمی، طرق بولی، طرق صفراوی و جلد). در اعضای که دارای قناتهای اند که توسط اپیتل فرش شده (ثدیه، پانکراس، غدوات لعابیه و کبد) و غدوات اندوکراین مانند خصیه ها و تخمدانها. بصورت عموم کارسینوما مرکب است از حجرات چند ضلعی کارسینومای که ساختمان غدوی دارد بنام ادینو کارسینوماها (*adenocarcinomas*) یاد میشوند. کارسینومای که به شکل آشیانه های از هم مجزا بوده دارای پلهای بین الحجروی و کیراتینایزشن به رنگ گلابی باشد بنام کارسینوماهای حجرات خشت فرشی (*squamous cell carcinomas*) یاد میشوند.

- کارسینوماي حجات خشت فرشي عتق رحم (*Squamous cell carcinoma*)
- کارسینوماي غدوات معدده (*Adenocarcinoma*)
- کارسینوماي حجات کبدي (*Hepatocellular carcinoma*)
- کارسینوماي حجات اپیتل کلیه (*Renal cell carcinoma*)
- سارکوماها (*Sarcomas*)

از نسج منضم، غضروف، استخوان، صفاق، عضله ملساء و اسکلیتی، او عیه دموي، او عیه لمفاوي و غشاهاي مصلي منشأ گرفته اند. بصورت عموم سارکوماها مرکب است از حجات بسیار پلیومورفیک و دوک مانند بوده. عموماً بزرگ و دارای عاقبت بد هستند.

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

- سارکوماي عضله رحمي (*Leiomyosarcoma*)
- سارکوماي غضروف (*Chondrosarcoma*)
- سارکوماي استخوان (*Osteosarcoma*)
- سارکوماي نسج شحمي (*Liposarcoma*) (۴)

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

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

نیوپلازمهای که با بلستوما ختم میگردند مشابه حجات اصلی رشمی میباشند مثال:

*Medulloblastoma, Hepatoblastoma, Neuroblastoma, Retinoblastoma*

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

نيوپلازمه‌اي حجرات لمفاوي (*Lymphoma*)، گليوماها (*Gliomas*) مانند:  
 گليوبلاستوما مولتي فارم (*glioblastoma multiforme*)، اوليگودندروگليوما  
 (*oligodengroliomas*) و استروسايتوما (*astrocytomas*) که از حجرات گليال منشأ  
 ميگيرند معادل شان تومور سليم وجود ندارد. (۴)

### جدول ۱-۲: نامگذاري تومورها

نسيج اصلي (Tissue of Origin)	سليم (Benign)	خبيث (Malignant)
داراي يک نوع حجرات پارانشيم		
تومورهاي با منشأ ميزانشيم		
نسيج منظم 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>
اندوتيليال و انساج مربوط آن		
اوعيه دموي	<i>Hemangioma</i>	<i>Angiosarcoma</i>
اوعيه لمفاوي	<i>Lymphangioma</i>	<i>Lymphangiosarcoma</i>
غشاي سينويال		<i>Synovial sarcoma</i>
ميزوتيليوم		<i>Mesothelioma</i>
پوشه‌اي دماغ	<i>Meningioma</i>	<i>Invasive meningioma</i>
حجرات خون و لمف		
حجرات خونساز		<i>Leukemias</i>

نسیج لمفاوی		<i>Lymphomas</i>
عضلات		
عضله مسلما	<i>Leiomyoma</i>	<i>Leiomyosarcoma</i>
عضله مخطط	<i>Rhabdomyoma</i>	<i>Rhabdomyosarcoma</i>
تومورها با منشأ اپیتیل		
خشت فرشی مطبق	<i>Squamous cell papilloma</i>	<i>Squamous cell or epidermoid carcinoma</i>
حجرات قاعدوی و مشتقات جلد		<i>Basal cell carcinoma</i>
غدوات وقتاتها 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 متحولہ طرق بولی	<i>Transitional cell papilloma</i>	<i>Transitional cell carcinoma</i>
اپیتیل پلاستا	<i>Hydatidiform mole</i>	<i>Choriocarcinoma</i>
اپیتیلخصیوی		<i>Seminoma</i>
		<i>Embryonal carcinoma</i>
تومور میلانوسیتها	<i>Nevus</i>	<i>Malignant melanoma</i>
نیوپلازم که زیاد تر از یک نوع حجره داشته با عین منشأ ژنی بنام تومور مختلط		
غدوات لعابیه	<i>Pleomorphic adenoma (mixed tumor of salivary origin)</i>	<i>Malignant mixed tumor of salivary gland origin</i>

حجرات ابتدايکليه		<i>Wilms tumor</i>
نيوپلازم بازياد ترازيکنوع حجره با منشا ژنيني متفاوت		
حجرات گونادها با قدرت توليد زياد و بقايي رشيمني	حجرات پخته <i>dermoid , teratoma</i>  <i>cyst</i>	حجرات خام  <i>teratocarcinoma , teratoma</i>

(۱)

## مشخصات نيوپلازم هاي سليم و غير سليم

بصورت عموم چهار معيار اساسي براي تشخيص نيوپلازم هاي سليم و غير سليم وجود دارد:

تفريق پذيري و اناپلازي، سرعت رشد، تهاجم موضعي و ميتاستاز، متاستاز (*Metastases*) بهترين مشخصه و بعد از آن تهاجم (*Invasion*) بهترين مشخصه است.

۱- تفريق پذيري و اناپلازي: اين خاصيت عبارتست از: حدود شباهت شکلي و وظيفوي حجرات توموري به حجرات اوليه پراتنسيم که ازان منشاء گرفته اند. ستروما در رشد تومور رول حياتي دارد ولي در تفريق تومورهاي سليم از غير سليم کمک نميتواند؛ ولي تراکم نسج منظم قوام یک نيوپلازم را تعيين مينمايد. بعضي کانسرها ستروماي متراکم و فراوان دارند که بنام ديسموپلازي ياد شده که سبب سختي تومور ميگردد. نيوپلازم سليم متشکل از حجرات خوب تفريق شده اند که شباهت نزديک به حجرات همانند طبيعي خود دارند. نيوپلازم غير سليم از اشکال خوب تفريق شده الي کاملاً تفريق نشده متفاوت است. هر قدر تفريق پذيري بهتر باشد حجرات توموري وظيفه اصلي حجرات همانند طبيعي خود را اجرا ميکنند چنانچه حجرات تومورهاي اندوکرين خوب تفريق پذيري نموده هورمونهاي مربوط به نسج منشاء خود را افزايش ميکند. حجرات اناپلاستيک پليو مورفيزم

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

- ۱- ازدیاد اندازه هسته و ازدیاد نسبت هسته بر سایتوپلازم (*N/C ratio*).
  - ۲- تفاوت در اندازه حجات و هسته ها (*pleomorphism*)
  - ۳- ازدیاد محتوی *DNA* هسته و در نتیجه تیره رنگ شدن هسته (*hyperchromatism*)، ممکن است حجات غول آسا تشکیل شوند که همجوار به مراتب بزرگتر بوده دارای چندین هسته باشند
  - ۴- هسته چه های متباز
  - ۵- عدم تفریق پذیری (*anaplasia*)
  - ۶- دیده شدن مایتوز (بخصوص مایتوزها نامنظم و غیرنورمال).
- مراحل تغییرات نسجی کرسینوژنیک: متاپلازیا (*Metaplasia*) نخستین تغییر حجره نورمال، به نوع متفاوت از آن می باشد. مثلاً در سگرت کشان در اثر تخریشات مداوم اپیتیل تنفسی به اپیتیل خشت فرشی متطبق تغییر مینماید، چون اپیتیل 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 *Dysplasia* 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**





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

۲- نشوونمای تومورها (*Tumor Growth*): بصورت عموم تومور کمترین تفریق 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 قرار دارد مثلاً هورمون استروژن نشوونمای فیروادنوما (*Breast Fibroadenomas*) و کارسینوماي ثديه و لیومیوماي رحم را زیاد میسازد زیرا این حجرات آخذه هایی برای این هورمون دارند. نشوونمای تومور همچنان مرتبط با توان تومور برای توسعه دادن شبکه او عیه است. فکتورهایی توسط حجرات نیوپلاستیک افزاز میگردد که تشکیل او عیه 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 کرسینوماي ثديه تمایل به تهاجم در جلد و انساج عمیقہ یعنی عضلات مجاور داشته و کرسینوماي عنق رحم به ریکتم و مثانه تهاجم مینماید. نشوونمای حجرات

نیوپلاستییک توسط حجرات همجوار نهی نگردیده و میتوانند بدون وقفه انقسام نموده، اتصالات حجروي نداشته و قابلیت کشت و پیوند را دارند. با لَمینین (Laminin) و فیرونکتین (Fibronectin) نسج منظم اتصال یافته، کولژناز و پروتياز را افزاز 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: اکثراً وجه مشخصه کارسینوماها بوده و حجرات کانسری به عقدات لمفاوی ناحیوی داخل شده در آنجا جایگزین شده و تشکیل تومورهای ثانوی را میدهد مثلاً تومورهای ندیه که به عقدات لمفاوی زیر بغل و و کرسینوماي زبان که به عقدات لمفاوی عنق انتشار مینماید.

۲- از طریق جریان خون (hematogenous spread) یا vascular spread 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 میتاستازهای ریوی میدهند. (۱)

۳- از طریق اجواف عضویت (seeding) یا Transcoelomic spread بخصوص در نیوپلازمهای جوف پریتوان و جوف پلورا مثلاً کرسینوماي تخمدان از طریق پریتوان (Trans-coelomic) انتشار نموده و سبب تشکل چندین میتاستاز دیگر در جوف پریتوان میگردد. (۳)

مقایسه تومورهای سلیم و خبیث

مشخصات	سلیم	خبیث
<i>Differentiation/anaplasia</i> تفریق پذیری/ انا پلازی	خوب تفریق شده و ممکن ساختمان آن عین نسج اصلی باشد	بعضاً فاقد تفریق پذیری بوده و ساختمان آن ممکن اکثراً بدون شباهت به نسج اصلی باشد
<i>Rate of growth</i> درجه نشوونما	معمولاً آهسته و پیشرونده، میتواند توقف و یا هم برگشت نماید، اشکال مایتوتیک نادر و نورمال است.	نامنظم ممکن سریع و ممکن آهسته باشد اشکال مایتوتیک زیاد و غیر نورمال
<i>Local invasion</i> تهاجم موضعی	دارای سرحد واضح بدون نفوذ در انساج مجاور	تهاجم موضعی دارد و در انساج مجاور نفوذ مینماید
<i>Metastasis</i> متاستاز	ندارد	اکثراً موجود است بخصوص تومور های بزرگ غیر تفریق شده

## اپیدیمولوژی

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

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

بعضاً ممکن است کثرت و وقوعات یک نیوپلازم زیاد تر باشد ولی هیچوقت سبب مرگ نگردد، مانند کارسینوماي حجرات قاعدوي 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 وقوعات انواع مختلف کانسرها در مردها به ترتیب عبارتند از: *Colon-rectum, Lung, Prostate*,

*Lymphomas* و *Bladder*

در خانمها کثرت وقوعات 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 مردها به ترتیب قرار ذیل را پور داده شده است: *Lymphomas و Pancreas, Colon-Rectum, Prostate, Lung, Ovary*.

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

معلومات داده شده نمایانگر آنست که کانسرهاي پروستات و ثديه، نظر به کانسرهاي ريه و پانکراس بسیار تابع تداوي هستند. موثریت تداوي در سرطانها به (پنج سال زنده ماندن) سنجش میگردد.

در امریکا وقوعات یکتعداد کانسرها رو به ازدیاد است مثلاً سرطانهای ريه و برعکس تعدادي دیگر در حال کم شدن است مثلاً سرطان معده. پس ازدیاد وقوعات از یک محل تا محل دیگر و از یک نژاد تا نژاد دیگر تحت تأثیر فکتورهاي محیطي قرار دارد.

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 مردهاي جوان، در صورتیکه سرطان پروستات در مردهاي مسن تر واقع میگردد. و لوکیمیا و تومورهاي دماغي در اطفال نظر به دیگر انواع تومورها زیادتر دیده میشود. (۴)

عوامل جغرافیایی: تفاوتهاي جغرافیایی منشاء ژنتیکی نداشته بلکه دارای منشاء محیطي هستند. عوامل محیطي در اکثر سرطانها رول تعیین کننده دارند. چنانچه دیده شده است که سرطان ثديه در خانمهاي امریکایی نظر به جاپانی زیادتر است ولی سرطان معده در مردهاي جاپانی زیادتر است نظر به امریکاییها است.

عوامل کرسینوژن محیطي 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 زمينه مساعد تري براي نشوونماي سرطانها دارند، امکان ابتلا به سرطان با ازدياد سن (۷۵-۵۵) زياد تر شده در سنين بعد از ۷۵ امکان بروز آن کمتر شده ميرود. مهم است به ياد داشته باشيم که وقوعات کانسرها نظر به سن متفاوت است بطور مثال: کانسر خصيه و مرض هوچکن (*Hodgkin's Disease*) زياد تر در مردهاي جوان، در صورتیکه سرطان پروستات در مردهاي مسن تر واقع ميگردد. لوکيميا و تومورهاي دماغي در اطفال نظر به ديگر انواع تومورها زياد تر ديده ميشود. (۴)

تعداد کمي از سرطانها باعث مرگ و مير در اطفال ميگردند. ۱۰٪ مرگها در اطفال کمتر از ۱۵ سال از سبب لوکيمياها، لمفوماها، تومورهاي سيستم عصبي و سرکوم استخوان اند.

#### ارثيت (*Hereditary*)

تحقيقات نشان داده است که در پيدایش تعداد زيادي از کانسرها، به علاوه تاثيرات محيطي، عوامل ارثي نيز رول دارند.

سندروم هاي ارثي، شامل چند نوع کانسر شناخته شده است، که در آن وراثت يک ژن واحد جهش يافته، خطر ايجاد تومور را در شخص چندين مرتبه بالا ميبرد. استعداد ابتلا به اين نوع تومورها نمونه بارز اتوزومي غالب وراثت را نشان ميدهد. از جمله ريتينوبلاستوما ي فاميلي (*familial Retinoblastoma*) برجسته ترين مثال آنست. تقريباً ۴۰٪ ريتينوبلاستوماها خانوادگي اند. که ژن انحطاط دهنده تومور (*cancer suppressor gene*) در پتوژنيز اين تومور دخيل ميباشد. پولپيوز فاميلي (*familial adenomatous poliposis*) يک تشوش ارثي است. اشخاصي که جهش اتوزومي غالب آنرا به ارث ميبرند در زمان تولد، يا مدتي بعد از آن داراي تعداد زيادي از ادينوم در کولون بوده که در ۵۰ سالگي به کرسينوما مبدل خواهد شد.

تعداد کمی از تشوشات اوتوزومي مغلوب وجود دارند که با ناپایداری کروموزومي یا DNA مشخص میگردند مانند (*Xeroderma pigmentosum*) که دران نقص در ترمیم DNA وجود دارد.

تشوشات پری نیوپلاستیکی (*Preneoplastic*):

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

- سیروز کبدی، خطر ابتلا به هیپاتو سیلولر کرسینوما را زیاد میسازد.
- هیپرپلازی اتیبیک اندومتر سبب ازدیاد امکان خطر سرطان اندومتر میگردد.
- دیسپلازی مخاط برانش ها در اشخاص سگرتی که امکان ابتلا به کرسینوم برانکوژنیک را زیاد میسازد.

- گستریت مزمن اتروفیک خطر سرطان معده.

- السراتیو کولایتیس خطر سرطان کولوریکتال.

- 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 کیمیاوی، تشعشعات، ویروسها و یا هم در اثر وراثت بوجود آمده باشد. اصطلاح محیطی "*environmental*" درین متن شامل نواقصی 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 یکتعداد 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 منشأ گرفته باشد لذا تومورها مونوکلونال (*monoclonal*) هستند.

در تولید امراض سرطانی آسیب چهارگروپ از ژنها: ژنهای تنظیم کننده طبیعی یا ژنهای تنبیه کننده نشونما (*protooncogenes*)، نهی کننده های نشونما (*tumor suppressor genes*)، ژنهای که مرگ حجرویی را تنظیم مینمایند و ژنهای که در ترمیم *DNA* دخیل هستند رول مهم دارند. در دهه های ۱۹۸۰-۱۹۹۰ صدها ژن مرتبط با سرطانها کشف و شناسایی شده اند.

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

در بعضی واقعات تغییرات در ژن های که نشوونما را کنترل نموده (*Proto-Oncogenes*) و در اثر تغییر به ژن تومورزا (*Oncogenes*) تبدیل میشوند، بوجود میآید. ژن مذکور در اثر تغییرات نقطوی چون تغییر محلها (*Translocations*) و یا تقویت (*Amplification*) به نیوپلازم تبدیل می شود. 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٪ کانسرهاي 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)*

فکتورهاي نشوونما مانند *Epidermal Growth Factor (EGF)*، فکتور نشوونما مشتق شده از صفيحات دموي (*PDGF*)، فکتور منبه کولوني-۱ (*CSF-1*) و فکتور نشوونماي تغيير شکل دهنده (*TGF-alpha*) نشوونماي تومور را تنبيه ميکنند. (۴)

## اسباب نيوپلازم (*Causes of Neoplasia*)

منشأ اصلي اکثر نيوپلازمها مبهم است ولي بصورت عموم ميتوان اسباب نيوپلازم را به سه گروه تصنيف نمود:

۱- مواد کيمياوي ۲- اشعه ۳- عوامل ويروسي و ميكروبي.

اسباب محيطي

مواد کيمياوي (*Chemical Carcinogenesis*)

اين ترکيبات داراي ساختمان هاي فوق العاده متنوع بوده و شامل مواد طبيعي و صنعتي هستند:

بعضي از اين مواد مستقيماً کرسينو جن (*carcinogen*) بوده در حالیکه تعدادي ديگر (*procarcinogen*) اند يعني بعد از تغييرات ميتابوليک فعال ميگردند.

عوامل که براي کرسينو جن شدن ضرورت به تغيير ميتابوليک ندارند کرسينو جنهاي ضعيفي بوده ولي از اين سبب داراي اهميت ميباشند که بعضي از آنها ادويه اند که در تداوي سرطانها بکار ميروند و ميتوانند سبب لوکيميا شوند.

عواملی که نیاز به تغيير ميتابوليک دارند عبارتند از تعدادي از قوي ترين کرسينو جنهاي

کيمياوي

که فعاليت غير مستقيم دارند عبارتند از:

هايديروکاربنهاي چند حلقه اي (*Polycyclic Hydrocarbons*) که در طي کباب کردن گوشت از چربي هاي حيواني توليد ميشوند و در ماهي هاي دودي نيز يافت ميشوند.



بنزوپیرین که از احتراق تنباکو حاصل می‌گردد، (*Aromatic Amines*) مانند بنزدین و نفتایل امین (*Naphthylamine* و *Benzidene*) 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 نایتروس آمین (*Nitrosamines*)، غذاهای حفاظت شده در آب نمکی.

میخانیکیست عمل کارسینو جنهای کیمیاوی:

به علت اینکه تغییرات سرطانی از جهش‌ها ناشی می‌شود، معلوم گردیده که اکثر کارسینو جنهای کیمیاوی سبب جهش می‌گردند. تمام کرسینو جن‌های کیمیاوی (*electrophiles*) شدیداً تعامل دهنده هستند که با *DNA*, *RNA* و پروتئین‌های حجرویی تعامل مینمایند. گرچه ممکن است هر ژنی هدف این کرسینو جنها قرار گیرد، ولی اهداف مهم کرسینو جنهای کیمیاوی؛ انکوژن‌ها و سرکوب کننده‌های توموری است.

- خاصیت کرسینو جینی بعضی از مواد کیمیاوی توسط عواملی که خود به تنهایی 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 کیمیاوی ضرورت به این عوامل ندارند.

تشعشع: اشعه صرف نظر از منبع آن بطور مثال شعاع ماورای بنفش و ارتباط آن با سرطانهای جلد، تشعشع اشعه گاما و ارتباط آن با لوکیمیا، کانسر تیروئید، ریه، کولون، و ثدییه واضح گردیده است.

تداوی با اشعه شدیداً انکوژن بوده و این تاثیر آن مر بوط قابلیت تولید جهش در ژن‌ها است. اشعه سبب *trans location* و به تناسب کمتر سبب جهش نقطه ای میشوند.

اشعه ایکس (*X-Ray*) سبب سرطانهای جلدی و لوکیمیا می‌تواند حاد و مزمن شده میتواند.

مواد راديو اکتیو در کارگران معادن یورانیموم و رادیوم سبب ایجاد کانسرهاي استخوان گردیده است. انفجارات بم اتمی در شهرهاي هیروشیما و ناگاساکی سبب ایجاد کانسرهاي جلد، لوکیمیا و کانسر عظام و به تناسب کمتر کانسر تایراید و ثدیة در طی ۲۵-۵ سال نزد کسانیه که به آن معروض شده بودند، گردیده است. (۴)

### ویروسهاي انکوژنیک حاوي RNA:

مطالعه ریتر و ویروسهاي انکوژن با دو میخانیکیت حجرات را تغییر شکل میدهند. یکتعدادشان بنام ویروسهاي تغییر شکل دهنده حاد (*acute transforming viruses*) یاد شده و تعدادی دیگر ازین ویروسها بنام ویروسهاي تغییر شکل دهنده مزمن یاد میشوند.

### ویروس *Human T-Cell leukemia Virus type 1 (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 آخذه های 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 خطر جهش ثانویه قرار داشته، سبب رشد یکنوع لوکیمیای مونو کلونال میگردد.

### کانسرهاي مرتبط با وظیفه

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

	<i>gastrointestinal tract , stomach, (esophagus large intestine)</i>	اصطكاك در سابق زياد مورد استفاده داشت.
<i>Benzene</i>	<i>Hodgkin ,Leukemia lymphoma</i>	در حكاكي صنعت رابر، خشكه شويي و دده محصولات پاك كننده
<i>Beryllium and beryllium compounds</i>	<i>Lung</i>	در مواد سوخت اسلحه، توليدات هستوي، انرژي اتمي
<i>Cadmium and cadmium compounds</i>	<i>Prostate</i>	حاوي ماده رنگه زرد رنگ و فاسفورس، در بترپها، عيار فلزات و پوششهاي فلزي
<i>Chromium compounds</i>	<i>Lung</i>	اجزاي عيار فلزات، رنگها، پگمنتها، مواد حفاظتي
<i>Ethylene oxide</i>	<i>Leukemia</i>	مواد پخته كننده و رساننده ميوه جات، در راکتها و مرکبات كيمياوي استفاده ميشود مواد پاك كننده تکه باب و مواد تعقيم كننده شفاخانه ها
<i>Nickel compounds</i>	<i>lung, Nose</i>	در سيراميك، بترپها و يلدنگ كاري، فلزات بدون زنگ و نكل
<i>Vinyl chloride</i>	<i>liver, Angiosarcoma</i>	مواد سرد كننده، چسباننده براي پلاستيك باب

(۱)

ويروسهاي انكوژني حاوي DNA:

چهار ويروس DNA دار: *Human Papillomavirus (HPV)*, در ايجاد اكثرثيت

ارسينوماهاي عنق رحم و پپيلوماهاي خشت فرشي نواحي مقعدي-تناسلي، *Epstein-*

*Barr Virus (EBV)* (سبب برکيت لمفوما (*Burkitt's Lymphoma*)), ويروس هيپاتيت B

(HBV) در توليد کارسينوماي حجرات کبدي و هرپس ويروس انساني نوع ۸ (HHV-8) که سبب (Kaposi sarcoma) ميگردد مورد توجه قرار گرفته اند.

## تأثيرات نيوپلازي بالاي عضويت

هر تشکل جديد يا نيوپلازم نياز به ارزيابي دقيق دارد؛ حتي يک نيوپلازم سليم هم ممکن است عوارض جانبي زيادي بالاي ميزبان وارد نموده و سبب وخامت و مرگ و مير گردد. درين بحث بالاي چند موضوع بحث خواهد گرديد:

۱- اثرات تومور بالاي عضويت ميزبان

۲- درجه بندي و مرحله بندي کلينيکي

۳- تشخيص لابراتواري

تأثيرات کتله بالاي ميزبان:

اگر چه تومور هاي خبيث خطرات جدي تري را نسبت به تومور هاي سليم متوجه ميزبان ميسازند؛ با آنها همرد و نوع تومور ميتوانند سبب ايجاد مشکلات بنا بر دلايل ذيل گردند:

۱- موقعيت و وارد نمودن فشار بالاي ساختمانهاي مجاور.

۲- تشوش در فعاليت وظيفوي از سبب توليد هورمونها.

۳- خونريزي و مداخله انتان، وقتي سبب توليد قرحات گردند.

۴- ايجاد اعراض حاد از سبب بوجود آمدن تمزق و انفراکت در تومورها.

ممکن است در قسمتهاي مهم (مثلاً طرق هوايي، عصب، او عيه دموي و اعضاي مجوف) تهاجم نموده سبب بندش مجرا، تخريب، احتشا و مداخله انتان در آنها گردد. محل تومور در تومور هاي سليم و خبيث اهميت حياتي دارد؛ چنانچه يک ادينوم کوچک يک سانتيمتري هيپوفيزي ميتواند نسج طبيعي غدوي مجاور آنرا تحت فشار قرار داده و تخريب نمايد و منجر به کاهش وظيفوي هيپوفيز گردد. يک ليوميوما ۵/۰ سانتيمتري در

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

تومور های سلیم و خبیث که از غدوات اندوکرین منشاء میگیرند سبب تولید هورمون مر بوط میگردند؛ چنانچه ادینوما و کرسینوما که از حجرات بیتای جزایر لانگر هانس منشاء میگیرند اکثراً سبب هایپر انسولینیمی میگردند، که بعضاً حتی سبب مرگ میگردد. تخریب ناحیوی: تهاجم یا وارد شدن فشار بالای سطوح اپیتل و مجاری او عیه منجر به تفرح، خونریزی و انتان میگردد. (۱)

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

سندروم پارانیوپلاستیک:

شناخت سندرومهای پارانیوپلاستیک مهم است چون ممکن است اولین اعراض یک نیوپلازم نهفته باشند. ممکن است نمایانگر مشکلات سریری بوده و حتی کشنده باشند.

سندروم پارانیوپلاستیک متنوع بوده در تومورهای مختلف دیده میشوند:

معمولترین آنها سندروم هایپرکلسمیمی، هایپوگلیسمیمی، سندروم کوشنگ و اندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی که اکثراً کانسرو برونکوژنیک، کانسر ثدیه و کانسرهای هیما تولوژیک همراه با این موارد و سندرومهای دیگر میباشد.

توليد هورمون و يامواد ديگر ميتواند تاثيرات ناگوار بالاي عضويت داشته باشد مثلاً بعضي تومورهاي ريه که *ACTH*، کارسینوماي کلیه که اريتروپويتين و تومور حجرات جزایر پانکراس که انسولين را توليد ميکنند. اين تاثيرات تومورها را بنام سندروم پارانیوپلاستيک "*Paraneoplastic*" ياد ميکنند.

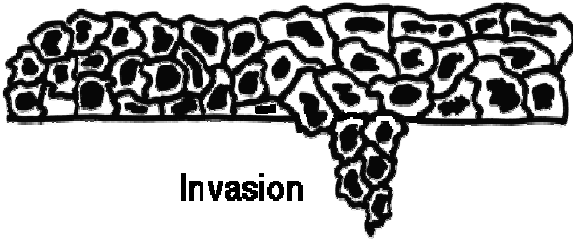
بايد تذکر داد که *Hypercalcemia* که اکثراً از تاثير متاستاز تومور در استخوان و منحل شدن استخوان (*Osteolysis*) است سندروم پارانیوپلاستيک نميباشد. (۱)

### تعيين مرحله (*Staging*) نيوپلازمهاي خبيث

انتشار موضعي، ناحيوي و به فاصله دور تعيين کننده انذار تومور و تداوي آنست. چندين طريقه براي تعيين مرحله تومورها وجود دارد که سيستم *TNM* زياد ترين مورد استفاده را دارد و شامل: انتشار تومور (*Tumor spread*) مصابيت عقدات لمفاوي ناحيوي (*regional lymph Node*) و موجوديت ميتاستاز (*distant Metastases*) ميباشد. با وجود پيشرفت هاي زياد در تکنیک هاي تشخيصي باز هم تعيين دقيق مرحله تومور در تعيين انذار آن رول تعيين کننده دارد. (*Staging*) همراه با معاينات هستو پتالوژيک، راديوگرافيک و ارزيابي کلينيکي صورت گرفته و در پلان نمودن تداوي رول مهم دارد. بطور مثال اجراي ميتود (*Staging*) در کانسر ثديه قرار ذيل است:

*T0* ثديه بدون تومور *N0* عقدات زير بغل مصاب نيستند. *M0* بدون ميتاستاز  
*T1* افت موضعي > ۲ سانتيمتر *N1* عقده مصاب ولي آزاد است *M1* ميتاستاز قابل اثبات است.

*T2* افت ۵-۲ سانتيمتر *N2* عقده مصاب ثابت است. *MX* ميتاستاز مشکوک است.  
*T3* افت > ۵ سانتيمتر *N3* عقدات ناحيوي همان سمت مصاب اند.  
*T4* جلد و صدر مصاب اند. (۳/۷۲)



*In-Situ* (در لاتین به معنی

محل اصلی) خباثت در

اپیتل محدود بوده بدون

عبور از غشای قاعدوی.

۱- تهاجم کوچک

(*Microinvasion*) انتشار

خباثت در اپیتل فقط در تحت نقطه اصلی از طریق غشای قاعدوی.

۲- تهاجم موضعی (*Local Invasion*) انتشار در عضو اصلی یادر ساختمانهای

مجاور.

۳- متاستاز موضعی (*Local Metastases*) انتشار از طریق عضو اصلی در دیگر

اعضای غیر مجاور و عقدهات لمفاوی مربوط عضو اصلی.

متاستاز به فاصله (*Distant Metastases*) انتشار در اعضای دیگر و عقدهات 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 نشده (*anaplastic*) در ماهیت خود شباهت به نسج نورمال ندارد.

مرحله گذاري و درجه بندي هر دو براي تصنيف نيوپلازم هاي خبيث به خاطر تعيين تدابي مناسب و تعيين انذار آنها صورت ميگيرد. بصورت عموم بلند ترين درجه و بلند ترين مرحله بدترين انذار را دارد.

## تشخيص نيوپلازمها

سایتولوژی: ساده ترین و زودترین پروسه بوده، توسط طریقه های *Fine Needle Aspiration*، تراش کردن از طریق اندوسکوپ، کشیدن مایعات جمع شده در اجواف پلورا و پریتون توسط سوزن و تهیه *Pap Smear*.

گرفتن بیوپسی: گرفتن پارچه کوچکی از طریق اندوسکوپ و یا در صورت ضرورت پارچه های بزرگتر از طریق قطع کردن (۴)

### منظره نیوپلازمها (*Appearances of Neoplasms*)

*Desmoplasia* ما را متوجه تکرار غیر نیوپلاستیک نسج منظمی 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 تمایل به نکروز مرکزی 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)



## محدوديت در تشخيص

اشتباه در سمپل گيري: بعضاً ممکن است سمپل از ناحیه *Desmoplastic* تومور 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 *Flow*

*Cytophotometry* برای مطالعه اندازه حرات، قابلیت حیات و مطالعه

نوکلیئیک اسید حرات 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 افزاشده بخصوص تومورها مانند انتی

ژن بخصوص پروستات و انتی ژن لوکیمیا و کراتین بکار میرود.

تشخیص مارکرهای تومور در سیروم: *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*،

*Human Chorionic Gonadotropin (HCG)*، *Alpha -Fetoprotein (AFP)*،

*Prostatic Acid Phosphatase (PAP)* متاسفانه تمام اینها حساس نمیباشند.

## فصل هفتم

### امراض جنتیک و اطفال

#### معلومات عمومی در مورد اصطلاحات جنتیکی و میوتیشن

تشوشات ژنتیکی وسیع تر از آنست که تخمین زده شده است. کثرت وقوعات آن در حدود ۲۷۰ فی هزار تخمین زده شده که این رقم نه تنها شامل تشوشات کلاسیک ژنتیک است؛ بلکه کانسرها و امراض قلبی و عایی که علت عمده مرگ و میر در کشور های غربی را تشکیل داده و ژنتیک در آن سهم عمده دارد را نیز در بر میگیرد. امراض قلبی و عایی مانند اترو سکلیروزیز و هایپر تنشن نتیجهء مداخلهء مشترک محیط و ژنتیک است. و اکثر کانسرها معلوم گردیده که از اثر تجمع میوتشن ها 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 ۳۰۰۰۰ ژن میتواند زیاد تر از ۱۰۰۰۰۰ پروتین ساخته شود، به علاوه مطالعات اخیر نشان میدهد که از اتحاد پروتینهای مختلف پپتید های میتوانند بوجود آیند که در ساختمان ژنها پیش بینی 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 فنوتیپیک آنست ژینومیکها مطالعه تمام ژنهای ژینوم و ارتباطات شان را در برمیگیرد. معاینه تنظیم میکروسکوپیکی (*DNA DNA microarray*) تومورها یک مثال عالی استفاده کلینیکی ژینومیکها میباشد. همچنانکه مطالعه *genomics* باعث باز کردن گره ها و آشکار شدن تداخل چندین ژن با فکتورهای محیطی در امراض مغلق چند فکتوری گردیده است. چندی قبل فکر میشد که انتانات میکروبی کاملاً تحت تاثیر محیط قرار دارد، اما اکنون مشخص شده است که ساختمان ژنتیکی شخص میتواند پاسخهای معافیتی و استعداد ابتلا 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 نسلی به نسل دیگر انتقال نموده میتواند ازین سبب بنام امراض فامیلی نیز یاد میگردند. 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 متباز 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 آمینو اسید نوکلئوتایدی با آمینو اسید دیگر بوده و در نتیجه سبب تغییر کد ژنتیکی میگردد مثال خوب آن پیدایش انیمی داسی شکل است. (۱)

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

### تشوшат قانون مندل

میوتشن و نواقص ژنها از قانون مندل پیروی میکنند، بنابراین امراض بوجود آمده از آن را بنام اختلالات مندلی یاد مینمایند، که تعداد آن تا حالا به پنجهزار (۵۰۰۰) رسیده و مجموعاً ۸٪ 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:

اتوزومی غالب (*autosomal dominant*)، اتوزومی مغلوب (*autosomal recessive*) و وابسته به  $X$ ، ولی باید دانست که در بعضی حالات تاثیرات هر دو ژن در یک جوهر کروموزوم بصورت *heterozygous* میتواند ظهور نماید، که این حالت را *codominance* یاد مینمایند، که نتیجتاً های گروپ خون و مالیکول های سازگاری نسجی بهترین مثال *codominance* ارثی است. با اینکه تشوشات مندلی به اساس طرز انتقال آن تصنیف شده اند. (۱)

جدول ۷-۱ شیوع اختلالات انتخابی ژن واحد در نوزادان

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

یک در ۲۵۰۰	مرض هنتینگتون
یک فی ۵۰۰	<i>Hereditary spherocytosis</i>
۲۰۰۰۰ ادر	مارفان سندروم ( <i>Marfan syndrome</i> )
یک در ۲۵۰ (سیاه پوستان امریکائی)	اتوزومی مغلوب
یک فی ۲۰۰۰ (سفید پوستان)	انیمی داسی شکل
یک در ۳۰۰۰ (یهودیان امریکا)	سیستیک فیروزیز
یک در ۱۲۰۰۰	<i>Tay-Sachs disease</i>
یک در ۲۵۰۰۰	فینیل کیتون یوریا
یک در ۵۰۰۰۰	میکو پولی سگرائیدوزیز (تمام انواع آن)
یک در ۵۷۰۰۰	امراض ذخیری گلیکو جن (تمام انواع)
یک در ۷۰۰۰	گلکتوزیمیا
یک در ۱۰۰۰۰	وابسته به X
	دیستروفی عضلی دوشین
	هیموفیلیا

(۱)

## اختلالات اتوزومی غالب

اختلالات اتوزومی غالب در حالت هیترو زایگوت ظاهر میگردند؛ بنابراین حد اقل یکی از والدین شخص مریض مبتلا میباشند. افراد مذکر و مونث هر دو مبتلا گردیده و هر دو میتوانند مرض را منتقل نمایند. بعضی از مریضان که اختلال اتوزومی غالب دارند، والدین شان مبتلا نبوده و تشوش در ایشان از اثر جهش های جدیدی که در ژن که تخمه یا سپرم را مبتلا نموده بوجود آمده، درین صورت خواهان و برادران شان مبتلا نمیباشند. (۱)

## اختلالات اتوزومی مغلوب

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

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

اختلالات وابسته به  $X$ : تمام اختلالات مرتبط به جنس وابسته به  $X$  اند. تا کنون هیچ مرضی وابسته به  $Y$  شناخته نشده است، تنها صفتی که روی کروموزوم  $Y$  می‌تواند قرار داشته باشد گوش های پیر موی می‌باشد. اکثریت 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 هستند. پسران هیترو زایگوت ۵۰٪ امکان در یافت ژن جهش یافته را دارند.

امراض مرتبط به  $X$  غالب 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 ریکتر مقاوم به ویتامین  $D$  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 دوگانگی های که از یک اووم بوجود آمده ولی در شرایط مختلف نشونما نموده باشند، ممکن است به خاطر تأثیرات تغذیه ای یا محیطی، قدهای متفاوتی داشته باشند.

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

### تشوشات سایتوجنتیکی

عبارت از تغییراتی هستند که با تهیه کریوتایپ و توسط میکروسکوپ عادی می توان آنرا مشاهده نمود. این تشوشات بسیار عمومیت داشته، چنانچه در ۷.۵٪ حاملگی های یک اختلال و بینظمی کروموزومی وجود دارد، که اکثراً منجر به سقط های خود بخودی و یا تولد جنین مرده (Stillbirths) و یا مرگ بعد از تولد می گردند. در ۵۰٪ سقط های خود بخودی هفته های اول حاملگی این اختلالات کروموزومی دیده میشوند. اختلالات سیتوژنتیک ممکن است از تغییرات در تعداد یا ساختمان کروموزوم های اتوزومی یا جنسی باشند. (۲)

اجرای کریوتایپ و سیله تشخیص متخصصین سیتوژنتیک بوده، کریوتایپ عکس برداری از منظره رنگ آمیزی شده مرحله متافاز می باشد که در آن کروموزوم ها به ترتیب کاهش طول ترتیب شده اند. تعدادی از تکنیک های تلومین کروموزوم به وجود آمده است. با تلومین گیمزا، دیده میشود که هر دسته کروموزومی دارای نمونه های مشخصی از نوارهای روشن و تاریک متناوب با وسعت های متغیر می باشد (شکل ۱۵-۷). استفاده از تکنیک های باندا رنگ امکان شناسایی خاص هر کروموزوم و تعیین محل دقیق تغییرات ساختاری در کروموزوم ها را فراهم می آورد (بعداً توضیح داده میشود)

## تشوшат در تعداد کروموزومها

در انسان تعداد طبیعی کروموزوم ها ۴۲ است (یعنی  $2n = 42$ ). هر مضرب صحیحی از عدد هاپلوئید ( $n$ ) را یوپلوئید گویند. اعداد کروموزومی مثل  $3n$  و  $4n$  را پلی پلوئید گویند. علت اصلی آنوپلوئیدی جدا نشدن جفت کروموزوم هومولوگ در تقسیم میوز اول یا عدم جدا شدن کروماتیدهای خواهری در طی تقسیم میوز دوم میباشد. حالت دوم میتواند در طی تقسیم حجرات سوماتیک نیز رخ دهد و منجر به تولید دو حجره آنوپلوئید شود. هنگامی که جدا نشدن کروموزومی در زمان میوز رخ میدهد، گامت های تشکیل شده دارای یک کروموزوم اضافی ( $n+1$ ) یا یک کروموزوم کم ( $n-1$ ) میشوند. القاح چنین گامت هایی با گامت های طبیعی میتواند منجر به ایجاد دو نوع زیگوت شود: تری زومی، یا یک کروموزوم اضافی ( $2n+1$ ) یا مونوزومی ( $2n-1$ ). مونوزومی یک کروموزوم اتوزوم با حیات سازگار نیست. در حالی که تریزومی اتوزومی خاص یا مونوزومی کروموزوم های جنسی با حیات سازگار است. همان طور که خواهیم دید، این موارد با درجات متغیری از تشوش فنوتیپی همراه اند.

موزائیسیم اصطلاحی است که برای توصیف حضور دو یا بیشتر از جمعیتی از حجرات در یک فرد به کار میرود. بسته به شرایط تعداد کروموزومی، جدا نشدن بعد از تشکیل زیگوت در میتوز منجر به تولید حجره دختری تریزومی و مونوزومی خواهد شد و نسل های بعدی این حجرات ایجاد موزائیسیم خواهد کرد. همان گونه که بعداً مورد بحث قرار میگیرد، موزائیسیم در کروموزوم های جنسی معمول است ولی موزائیسیم در اتوزوم ها معمول نیست.

## تشوشات ساختمانی کروموزومها

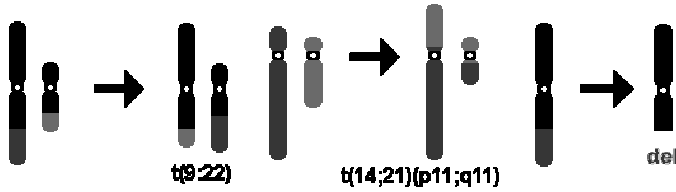
تغییرات ساختمانی در کروموزوم ها معمولاً از شکست کروموزومی و به دنبال آن فقدان یا تنظیم دوباره ماده حاصل میشود. چنین تغییراتی معمولاً با استفاده از علامت



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،  $۲q۳۴$  نشانگر کروموزوم ۲، بازوی بلند، ناحیه ۳، باند ۴ میباشد. نمونه های 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:  $46, XY, t(9;22)$  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 ناقلی که دارای تعداد کروموزوم طبیعی و تمامی اجزای ماده ژنتیکی می باشد، مضر نخواهد بود. با این وجود، در جریان گامتوژنز، گمت های غیر طبیعی (غیر متعادل) تشکیل شده و منجر به زیگوت غیر طبیعی میشوند. الگوی خاصی از جابجایی که دو کروموزوم آکروسنتریک را درگیر میکند، جابجایی از نوع اتصال مرکزی با رابرتسونی نامده میشود. به طور تیپیک، شکستگی ها در نزدیکی سانترومر رخ میدهد و بازو های 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 بازو های کوتاه تمام کروموزوم های آکروسنتریک دارای چندین حیات سازگار خواهد بود. با این وجود، مشکلاتی در طی گامتوژنز ایجاد و منجر به تشکیل گامت های غیر متعادل میگردد که خود میتواند منجر به فرزندان غیر طبیعی شود بطور مثال: *monosomy 14* و *trisomy 14*



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

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

• ایزوکروموزوم وقتی به وجود می آید که سانترومر به جای آنکه عمودی تقسیم شود، به صورت افقی تقسیم شود. سپس یکی از دو بازو از بین میرود و بازوی باقی مانده همانند سازی میکند 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 *i(Xq)* مشخص میشود. هنگام القاح با گامت دارای کروموزوم X طبیعی، منوزومی برای زن های روی *Xp* و تری زومی برای زن های روی *Xq* به وجود می آید.

• 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 سانترومر باشد، تقریباً هرگز دوام نمی کند و لذا ژن های بسیاری از بین میرود. (۹)

• اینورسیون هنگامی رخ میدهد که دو شکست بینابینی در یک کروموزوم ایجاد و قطعات پس از برعکس شدن دوباره به هم وصل شوند.

- کروموزوم حلقوی نوعی از حذف است. پس از دست رفتن قطعات از هرانتهای 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 های با تغییر در کاریوتیپ برویم.
- تشوشات کروموزومی میتواند همراه با فقدان (حذف، مونوزومی)، زیادی (ترایزومی). یا تنظیم مجدد غیر طبیعی کروموزومی باشد.
- بصورت عموم، فقدان مواد کروموزومی نسبت به کسب بیشتر مواد کروموزومی نقیص شدید تری ایجاد میکند.
- زیادی مواد کروموزومی میتواند ناشی از یک کروموزوم کامل (مثل تریزومی) یا قسمتی از یک کروموزوم (مثل جابجایی رابرتسونی) باشد.
- عدم توازن کروموزوم های جنسی (زیادی یا فقدان) نسبت به عدم توازن اتوزومی خیلی بهتر تحمل میشوند.
- تشوشات کروموزوم جنسی مشکلات خیلی کمی ایجاد میکنند که گاه در زمان تولد شناسایی 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 غیر معمول ولی مهم این اصل در شکل با جابجایی سندرم داوید دیده میشود.

## تشوشات سیتوجنتیک در اتوزوم ها

سه تریزومی اتوزومی (۲۱، ۱۸، و ۱۳) و یک سندرم 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 تریزومی و سندروم های 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 می آورد.

تریزومی ۲۱ و حذف ۲۲q۱۱ عمومیت زیادتر دارند لذا آنها را مطالعه خواهیم نمود:

### تریزومی ۲۱ (سندرم داون)

داون سندرم معمول ترین تشوش کروموزومی است. حدود ۹۵ درصد افراد مبتلا تریزومی ۲۱ دارند و بنا بر این تعداد کروموزوم های شان ۴۷ می باشد. همان گونه که قبلاً گفته شد، شایع ترین علت تریزومی و بنا بر این سندرم داون جدا نشدن آنها در میوز می باشد. والدین چنین اطفالی که کاریوتیپ نورمال دارند و از نظر تمام جنبه ها طبیعی هستند. سن مادر تأثیر قوی در بروز سندرم داون دارد. این بیماری در یک فی ۱۵۵۰ تولد زنده زنان جوان تر از ۲۰ سال رخ می دهد ولی این رقم در زنان مسن تر از 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 می باشد، اثر سن پدر یافت نشده است. (۹)

علایم سریری سندرم داون عبارت از ترکیب چین های اپی کانتی و نمایی مسطح صورت کاملاً تشخیصی است. تریزومی ۲۱ یک علت عقب ماندگی ذهنی می باشد. درجه عقب ماندگی ذهنی شدید است: IQ از ۲۵ تا ۵۰ متغیر است. انومالی های ولادی معمول و کاملاً ناتوان کننده اند. تقریباً ۴۰ درصد بیماران با تریزومی ۲۱ انومالی های قلبی دارند که مسئول اکثر مرگ ها در مراحل اولیه کودکی می باشد. انتانات 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 لوسیمی حاد به خصوص لوسیمی مگاکاریوسایتیک حاد را در مریض افزایش میدهد.

### تشویشات سیتوجنتیک کروموزوم های جنسی

تعدادی از کاریوتیپ های غیر طبیعی با مصابیت، کروموزوم های جنسی، از  $45X$  تا  $49XXXXY$  با حیات سازگار هستند. افراد مذکری 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 بار یا کروماتین جنسی شروع شود که به صورت تجمع برجسته کروماتین متصل به غشای هسته در مرحله اینترفاز تمام حجرات سوماتیک افراد مؤنث میباشند. در سال ۱۹۶۲ ماری لیون پیشنهاد کرد که جسم بار نمایانگر یک کروموزوم  $X$  غیر فعال از نظر ژنتیکی میباشند. این

، موجودیت  $Y$  به طور غیر قابل تغییری فنوتیپ مذکر 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 ماورای بنفش ظاهر میشود. ژن های مربوط به تفریق جنس مذکر روی بازوی کوتاه  $Y$  قرار گرفته است. دو سندروم کلاین فلترو سندروم ترنر ناشی از انحرافات کروموزوم های جنسی به طور خلاصه شرح داده میشوند. (۲)

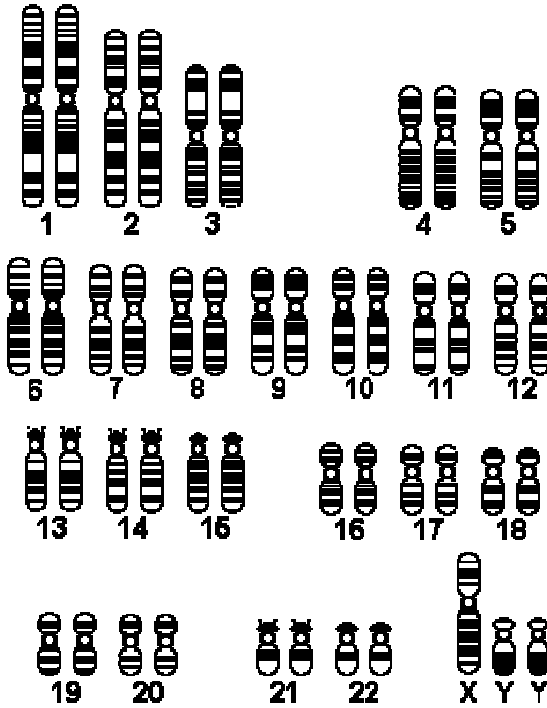
## سندرم کلاین فلتز

بهترین تعریف این سندرم به صورت هیپوگنادیسم مذکر است و وقتی به وجود می‌آید که حداقل 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 می‌آید. 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 فلتز، ممکن است فقط به صورت هیپوگنادیسم بروز کند ولی اکثر بیماران وضع ظاهری مشخصی به صورت افزایش فاصله بین کف پا تا استخوان عانه ای دارند که ظاهر بدن دراز شده را به وجود می‌آورد. مشخصه دیگر شکل بدنی خواجه ای است. کاهش موی صورت، بدن، و عانه و ژنیکوماستی نیز دیده میشود. اندازه بیضه ها به طور واضحی کاهش یافته است و گاه بزرگ ترین قطر آنها به ۲ سانتی متر میرسد. همراه با آتروفی خصیه، سطوح تستوسترون سیروم پائین تر از طبیعی و سطوح گنادوتروپین ادرار افزایش یافته است. (۲)

اثر کلینیکی اصلی این سندروم عقامت است. تنها تعداد کمی میتوانند صاحب فرزند شوند. و اینها احتمالاً موزائیک و دارای نسبت بیشتری از حجرات  $46XY$  می باشند. این عقامت به خاطر اسپرماتوژنز مختل، گاه در حد آروسپرمی است. از نظر هستولوژی، هیالینیزیشن توبول ها است که به صورت ساختمان های شبیح مانند در مقطع نسجی ظاهر میشوند. برعکس، حجرات لیدیگ به خاطر هیپرپلازی یا افزایش آشکار مربوط به فقدان توبول ها غالب هستند. هر چند سندروم کلاین فلتز ممکن است با عقب ماندگی ذهنی همراه باشد، درجه اختلال حافظه به طور تیبیک خفیف و در برخی موارد غیر قابل شناسایی است. کاهش حافظه با تعداد کروموزوم های اضافی  $X$  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 تر از نورمال و اختلالات فیزیکی شدیدتری دیده میشود. (۲)



شکل ۴-۷: درین شکل شما  $XXY$ ، 47 کریوتایپ فرد مذکر را میبینید که در اثر تشوش در

میوزیز رخ داده  $1/8000$  واقع بوده اکثراً نورمال هستند دارای قد بلند و بعضاً از سبب

*oligospermia* عقیم اند. (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

شدیدترین شکل مصابیت را دارند و اکثراً میتوان در زمان تولد یا اوایل کودکی آنها را تشخیص داد. علایم سریری تیپیک همراه سندروم ترنر 45X 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 خواری) که در بچه های بزرگ تر به صورت افزایش زاویه بازوها؛ قفسه سینه سپر مانند همراه با افزایش فاصله نوک های سینه؛ افزایش قوس کامی؛ اذیمای لمفاوی دست ها و پاها؛ و تعدادی از انومالی های ولادی مانند کلیه نعل اسبی، و کواریکشن 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 تخمدان ها به نوارهای سفید از استرومای فیبروزی بدون فولیکول می باشد. به طور غیر معمولی، هیپوتیروئیدیسیم 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 آمینوری اولیه باید ظن قوی به سندروم ترنر را برانگیزاند. تشخیص با کاریوتیپ گذاشته میشود. (۹)

### سیستیک فیبروزس

این مرض با نقصان در محصولات افزای همه غدوات افزاز خارجی مرتبط میباشد. در اصل، افزازات مخاطی که به طور غیر طبیعی چسبناک بوده و راه های هوایی و مجاری پانکراسی را مسدود میسازند. مسبب اتانانات عود کننده و مزمن ریوی، و عدم کفایه پانکراس میباشد. در ضمن، هر چند غدوات افزاز خارجی از نظر ساختمان طبیعی هستند (و در سراسر سیر این مرض همین طور باقی میمانند)، اما وجود سطح بالای از سودیم کلراید در عرق، تشوشتات 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 اپیتلیوم است. تغییرات ایجاد شده در مخاط، ثانویه به اختلال در انتقال آیون های *CL-* قلمداد میشود. در اپی تلیوم طبیعی، انتقال یون های *CL-* از طریق غشای حجرویی، از طریق پروتئین های داخل غشایی 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 اپیتلیوم 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 اپی تلیوم تنفسی را پائین می آورد. دهیدراسیون حاصله در طبقه مخاطی، منجر به اجرای وظایف مخاطی اهدایی به شکل معیوب و تجمع ترشحات چسبناک میگردد، که راه های هوایی را مسدود نموده، زمینه سبب انتانات عود کننده ریوی میگردد.

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

اختلالات پانکراسی باعث آتروفی غدوات افراز خارجی میگردد؛ جزایر لانگرهانس معمولاً، اما نه همیشه، مصون میمانند. ممکن است مجاری به کیست هایی مبدل شوند که تنها توسط جزایر لانگرهانس 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 خست فرشی مؤثر باشد.

پیرانشیم ریوی مجاور ممکن است مصاب آمفیزم یا آتلکتنازی 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 پیریتونیت مکنونیوم ایجاد شود. در حدود ۲۵ درصد از بیماران، تغلیظ مخاط در درون مجاری صفراوی، دفع صفرا را مختل میسازد و این امر مشکلی بر مشکلات ناشی از سوء جذب می افزاید. با گذشت زمان، سیروز صفراوی ممکن است در تعدادی از این مریضان ایجاد. مجاری و غدوات دستگاه تناسلی مذکر به صورت معمول مبتلا میشوند؛ در بیش از ۹۵ درصد از مردان مبتلا به  $CF$ ، انسداد و ازدوفرن، اپیدیدیم، و وزیکول های سمینال منجر به آزوسپرمی و عقامت میشود. فقدان دو طرفه و ازدوفرن ها، تظاهر نادر  $CF$  است ولی در بعضی مردان این امر میتواند تنها تابلوی مطرح کننده یک جهش زمینه ای  $CFTR$  باشد. (۹)

## تشخیص امراض ژنتیکی

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

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

تحلیل کروموزومی قبل از تولد باید بالای تمام کسانی که در معرض خطر امراض سایتوژنتیکی قرار دارند اجرا گردد و برای این منظور حجرات باید از طریق امینو سنتیز، بیوپسی ویلوس های کوریونیک و یا بالای خون گرفته شده از بند ناف ( $umbilical\ cord$ ) اخذ گردد و استطببات مهم آن قرار ذیل اند:

- مادر با سن بالا (بیش از ۳۴ سال) به خاطر ازدیاد خطر تری زومی ها.

- والدي که حامل ترانس لوکشن دو طرفه متعادل یا ترانس لوکشن رابرتسوني یا اینورشن است (در این موارد گمیت ها ممکن است غیر متعادل باشند و لذا فرزندان در معرض ایجاد شوشات کروموزومي میباشند )
  - والدي با فرزند قبلي داراي یک تشوش کروموزومي .
  - والدي که حامل یک تشوش ژنتیکی وابسته به  $X$  است (برای تعیین جنس جنین )
  - تحلیل ژنتیکی بعد از تولد معمولاً بالای نفوسیت های خون محیطی انجام میشود موارد استفاده از آن به قرار ذیل است:
  - آنومالی های ولادي متعدد.
  - عقب ماندگی ذهني و یا تاخیر در تکامل توجه نشده.
  - مشکوک بودن به آنوپلوپیدی (مثال خصوصیت های سندروم داون )
  - مشکوک بودن به اتوزوم غیر متعادل (مثل سندروم پرادریلی )
  - مشکوک بودن به تشوشات کروموزومي جنسي (مثل سندروم ترنر )
  - عقامتها (برای رد تشوشات کروموزومي جنسي)
  - سقط های خود به خودی متعدد ( برای رد حامل بودن والدین برای ترانس لوکشن متعادل هر دو شریک باید ارزیابی شوند ) (۹)
- بسیاری از امراض ژنتیکی از اثر تغییرات جزئی در ژنهای منفرد بوجود آمده که با کریوتایپینگ کشف شده نمیتوانند ؛ لذا تشخیص تشوشات ژن منفرد باید از روی شناخت محصولات ژن غیر نور مال صورت گیرد (مانند هیمو گلوبین و یا انزایم ها از اثر ژن جهش یافته) و یا از روی اعراض و علایم حاصله (۹)

## فصل هشتم

### امراض محیطی

( *Environmental Disease* )

آلودگی های محیطی:

تصادمات، امراض و مرگ های 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 زراعتی، تعمیرات، ترانسپورت و صنایع طرف استفاده عامه دیده شده که باعث تعداد زیادی از امراضی که سبب مرگ های زودرس میگردد شده است، ولی فیصدي این امراض از حدود تخمین شده نیز بالاتر است، چون اکثر اوقات ارتباط آن با کار تشخیص نمیشود؛ زیرا یک مدت زمان زیادی بین معروض شدن و ظاهر شدن اعراض کلینیکی وجود دارد. در هر صورت امراض شغلی قابل وقایه بوده و باید از طرف دولت ها به آن توجه شده و طریقه های مصئون نگه داشتن به کارگران آموختانده شود. (۱)

## آلودگی هوا

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

جدول ۱-۸: نشاندهنده مواد کیمیایی پر خطری اند که بطورزاید و باطله در محیط قراردارند.

(۱)

اسیتون	DDT, DDE, DDD
ارسنیک	سرب
باریم	سیماب
بتزین	میتیلین کلوراید
بوتانون	نیکل
کدیم	کاربن تترا کلوراید
کلوروفورم	تولوئین
کرومیم	وینایل کلوراید
سیاناید	زینک

هوا، اکثراً آلوده به بسیاری از عوامل بالقوهء مرضی است. (میکروارگانیزم های منتقله توسط هوا که موجب آلوده گی غذا و آب می باشند، برای مدت های طولانی، علل اصلی عوارض و مرگ و میر، به خصوص در کشورهای جهان سوم، بوده اند. آلوده کننده های کیمیایی و ذرات موجود در هوا، به خصوص در جوامع صنعتی، زیاد تر می باشند.) (۱)

## آلودگی هوای بیرون خانه

در جوامع صنعتی هوا توسط مخلوط آلوده‌کننده‌ها، 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 هوا 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 هوا باقی مانده و به ریه‌ها رفته و در آنجا توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها بلع و این حجرات تحریک‌کننده‌ی تعاملات التهابی تنفسی می‌باشند. این چنین ذرات به خصوص در ایجاد مه و دود دخالت دارند. در حالی که آلوده‌کننده‌های واحد، ظرفیت مختل کردن وظایف ریوی را دارند، توام شدن آن‌ها با هم اثر آنها را تقویت می‌کند. به طور مثال سطوح پایین اوزون به خوبی قابل تحمل است اما وقتی با آلودگی ذرات معلق یکجا شود بر ریه، مضر ثابت می‌شوند.

*Ozone* احتمالاً غیر قابل کنترل‌ترین آلوده‌کننده‌ی هوا 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، علائم متوسط 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 هوا باعث بروز برونشیت مزمن و آمفییزم می‌گردد.

آلودگی هوا با گاز رادون (ناشی از سوخت ماشین‌های دیزلی و صنایع سنگین) باعث سرطان ریه می‌شود.

سلفردای اکساید: غلظت بالای ( $SO_2$ ) باعث نارسایی‌های تنفسی، کاهش سیستم دفاعی ریه‌ها و تشدید امراض قلبی ریوی می‌شود و افراد دارای امراض استما، برونشیت یا آمفیزم، امراض قلبی، اطفال و افراد مسن به این گاز حساس هستند. نایتروژن دای اکساید  $NO_2$ : این گاز می‌تواند باعث ایجاد سوزش در ریه‌ها و همچنین باعث کاهش مقاومت سیستم تنفسی در مقابل امراضی مانند آنفلوآنزا شود. هایدروکاربن‌ها: هایدروکاربن‌های آروماتیک سبب افزایش سرطان ریه، تحریک مخاط و اثرات سوء، به مراکز خونساز می‌شوند مخصوصاً بنزیدین و همچنان. نقش عمده‌ای در تحریک چشم و سیستم تنفسی دارند، 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 هوا معرفی می‌شوند. براساس مطالعات، ذرات معلق در تشدید بیماری‌های قلبی ریوی، کاهش سیستم معافیتی بدن در مقابل امراض، از بین رفتن نسج ریه، استمای کودکان، مرگ و میر زودرس و سرطان نقش عمده‌ای دارند (۱)

### آلودگی هوا در محیط‌های بسته

با ازدیاد ساخت منازل، آلودگی هوای محیط‌های سر بسته، افزایش می‌یابد. شایع‌ترین آلوده‌کننده دود تنباکو می‌باشد. دود چوب، حاوی اکسایدهای متعدد نایتروژن 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 خطرناک‌تر باشد. رادون یک گاز رادیواکتیو مشتق شده از یورانیم است که به طور

وسیع در خاک وجود دارد. سطوح بسیار پایین رادون در خانه‌ها به خصوص در خانه‌هایی که در نزدیکی واحدهای صنعتی هسته‌ای و محل‌های تخلیه‌ی مواد زاید می‌باشند. حتی قرار داشتن، در معرض سطوح پایین رادون در *Etiology* سرطان ریه رول زیاد دارد.

آلرژن‌های کم‌خطر اما کم و بیش مضر ناشی از فضولات حیوانات خانگی، *Mite* های موجود در گردو خاک، و فنگس‌ها و پوینک‌های مسئول *Rhinitis*، تحریک چشم‌ها و حتی استما می‌گردند و می‌توانیم در اینجا از *Sick Building Syndrome* نام ببریم که با منشأ نامشخص می‌تواند مرتبط به هر یک از آلوده‌کننده‌های محیط‌های بسته که ذکر شد، باشد یا در عوض، یک عکس‌العمل 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 کلروفرام و کاربن تترا کلراید در مواد کیمیاوی خشکه‌شویی یافت می‌شوند. مواجهه شدن حاد با سطوح بالای بخارات آن می‌تواند سبب گیجی (*Confusion*) شود که از اثر انحطاط‌دهنده‌ی بالای سیستم *CNS*، حتی می‌تواند موجب بیهوشی گردد.

سطوح پایین‌تر برای کبد و کلیه‌ها، سمی می‌باشند. هایدروکاربن‌های چند حلقه‌ای می‌توانند از احتراق ذغال‌سنگ و گاز در درجه‌ی 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 شده‌است که مواجهه با *Vinyl Chloride* که در سنتز *Resin* های *Polyvinyl* مورد استفاده قرار می‌گیرند، منجر به *Angiosarcoma* کبد می‌شود.



فلزات شکل دیگری از خطرات شغلی می باشند. مسمومیت سرب، محدود به کارکنان صنایع بخصوص نمی شود بلکه یک خطر بالقوه‌ی خانگی می باشد. وقتی فلزات بخار می شوند (ارسنیک، کروم و نیکل) می توانند منجر به سرطان ریه شوند. (۱)

### Asbestosis و امراض مربوط به آن

مواجه بودن شغلی با *Asbestos* با این موارد مرتبط است:

- ۱- فیروز پیرانشیمی نسج بین الخلالی (*Asbestosis*).
- ۲- کارسینوما ی برونکو جنیک
- ۳- *Pleural effusion*
- ۴- کارسینوم حنجره، میزان افزایش یافته‌ی بروز سرطان وابسته به *Asbestos* در اعضای خانواده‌ی کارکنان *Asbestos*، عموم مردم را در مورد خطرات بالقوه‌ی *Asbestos* آگاه کرده است.

*Asbestos* به صورت فیروز اطراف برونشیل‌های تنفسی و مجاری الیولی آغاز می شود و گسترش می یابد تا کیسه‌ها الیولی مجاور و الیول‌ها را درگیر کند. تجمع نسج فیروز، ساختار طبیعی آن را برهم می زند و مسافات هوایی بزرگ که توسط جدارهای فیبروزی ضخیم احاطه شده اند تشکیل می شود. *Asbestosis* در لوب‌های تحتانی آغاز می شود، اما لوب‌های میانی و فوقانی ریه‌ها، با پیشرفت فیروز، درگیر می شوند. به طور همزمان، پلورای حشوی، متحمل ضخیم شدن فیروز می شود و گاهی ریه‌ها را به جدار قفسه‌ی صدر متصل می کند. (۱)

### لوحة کلینیکی

نفس تنگی پیش‌رونده ۱۰ تا ۲۰ سال بعد از مواجه شدن ظاهر می شود و معمولاً نفس تنگی با سرفه بلغم‌دار همراه است. مریضی مذکور می تواند محدود بماند یا به عدم کفایت

احتقانی قلب (CHF)، قلب ریوی و مرگ پیش بیانجامد. سرطان ریه یا پلورا مرتبط با مواجهه با *Asbestos* مخصوصاً پیش آگاهی و خیمی دارد.

### بریلیوزیز (*Berylliosis*)

مواجه شدن با غبارات موجود در هوا یا بخارات بریلیوم فلزی یا اکساید های آن، می تواند *Pneumonitis* حاد ایجاد کند. مواجهه ی طولانی تر با دوز پایین می تواند 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 هسته ای که با بریلیوم کار می کنند در بالاترین حد خطر قرار دارند.

بریلیوز مزمن توسط تنبیه معافیتی حجروی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی ایجاد می شود. 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 می یابد. بعضاً دوامدار شده، و بعضاً خاموش شده و مجدداً عود می کنند و در سایر موارد، پیشرفت به سمت عدم کفایت ریوی وجود دارد. شواهد اپیدمیولوژیکی، مواجهه شدید با بریلیوم را با افزایش خطر بروز سرطان مرتبط می دانند. (۱)

### استعمال تنباکو

استعمال محصولات تنباکو مانند سگرت، پیپ، وچلم باعث ازدیاد میزان وخامت امراض و مرگ و میر می گردد. در اشخاص که مواجهه دود سگرت در محیط شغلی بوده اند ۴۴۰۰۰۰ مرگ زودرس سالانه در ایالات متحده گزارش داده شده است. که در نتیجه

سالانه ۱۵۷ بیلین 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 کننده ها تاثیر تقویت کننده داشته باشد. مثال مهم آن ازدیاد خطر بروز کانسر در سگرت کشانی که به اسبستوز معروض اند میباشد. (۱)

جدول ۲-۸: کرسینوجن های موجود در تنباکو که باعث سرطان بخصوص بعضی از اعضا میگردد.

عضو مربوطه	مواد سرطان زا
ریه و حنجره	هایدرو کاربنهای چند حلقوی عطری، ۴- میتایل نایتروز آمین ، پولونیوم ۲۱۰
مري	نایتروز آمین
مثانه	نفتایل آمین 4-Aminobiphenyl, 2-naphthylamine
جوف دهن (smoking)	هایدرو کاربنهای چند حلقوی اروماتیک

استعمال سگرت حرکات اهداب را مختل ساخته و وظیفه مکروفاژهای اسناخ رانهی میکند. از طرفی سبب هایپر تروفی و هایپر پلازی غدوات افزاز کننده مخاط میگردد.

دود سگرت مواد کیمیاوی زیادی را احتوا میکند که عبارتند از:

قییر (Tars)، هایدرو کاربنهای اروماتیک چند حلقه ای و نایتروز آمین که سرطان زا بوده، نیکوتین باعث تضعیف تحریک گانگلیون و در نتیجه پیشرفت تومور میگردد و کاربن مونو اوکساید باعث نقصان در انتقال اوکسیجن میگردد.

صدمات حاصله از ازدود سگرت به صورت امراض مهم مانند: آمفیزم، برانشیت مزمن و سرطانهای ریه ظهور میکند. مواد مضره موجود در دود سگرت باعث تحریک مخاط طرق تنفسی شده که در نتیجه سبب ازدیاد تولید مخاط و ایجاد عکس العمل التهابی میشود، در نتیجه لوکوسیتها در ناحیه تجمع نموده و سبب تولید الاستاز موضعی و تولید آمفیزم میگردند. اکثر اجزای موجود در دود سگرت بالقوه سرطانزا بوده در ایجاد کرسینومای پرونکوژنیک رول مهم دارند. علاوه بر اسکلروز و اختلاط عمده آن یعنی احتشای میوکاردا با کشیدن سگرت ارتباط قوی داشته چون دود سگرت باعث تجمع صفيحات دموي، کمبود اوکسیژن میوکاردا و ازدیاد کاربن مونو اوکساید گردیده و تقریباً یک بر سوم تمام حملات قلبی به سگرت ارتباط داده میشود، بخصوص اگر کشیدن سیگرت با ازدیاد کولسترول خون و هایپرنتشن یکجا باشد خطرات آن چند برابر میگردد. (۱)

## صدمات توسط عوامل کیمیاوی

تعداد زیادی از مواد کیمیاوی هستند که با اعمال تاثیرات توکسیک در بدن سبب اختلالات استقلابی، وظیفوی شده گاهی هم منجر به مرگ میگردند. این مواد ممکن است در ضمن کارهای صنعتی و شغلی بطور تصادفی و یا قصدی 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 تتراکلوراید بیشتر کبد و کلیه را متضرر میسازد  $Co$  به  $Hb$  و  $RBC$  تمایل 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 کرده و مسمومیت مزمن ظاهر میگردد. برعکس باریتورات ها 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 قلوئیها تأثیرات شان موضعی بوده و باعث آفات و صدمات در سیستم هضمی میشوند. در حالیکه باریتوراتها 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 تأثیر مستقیم سمی وارد نمیکنند، اما با تحریک معافیت صدمه وارد میکنند؛ بطور مثال پنسیلین میتواند پاسخ آنافیلیکسی را تنبیه کند. مواد کیمیاوی که سبب مسمومیت میشوند بسیار زیاد بوده اما از چند نمونه آن ذکر میشود.

## سرب (*Pb*) (*Lead*)

مسمومیت حاد با این عنصر نادر است و در نتیجه سوختن یا شکستن بطریه‌های 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 چاپخانه‌ها، نوشیدن آبهای آلوده (عبور آب کمی اسیدی از نل‌های سربی) و همچنان اسباب بازی رنگ شده اطفال با مرکبات سرب که توسط اطفال چوشیده 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 کلیه‌ها صورت می‌گیرد.

### کاربن مونو اکساید

منابع این گاز عبارتند از بخاری، اجاق و منقل‌های ذغالی، کوره‌ها، معادن ذغال، هگراس موتورها 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 سردردی شدید، دل‌بندی 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 نرف نقطه‌ای به شکل منتشر در نصف کره‌های دماغی دیده میشود.

میتایل الکل؛ میتایل الکل یا میتانول یا الکل چوب در کارهای صنعتی و لابراتواری بطور وسیع بکار میرود و مسمومیت آن بطور اتفاقی و یا به منظور خود کشی به شکل نوشیدن و یا با استنشاق گازات حاوی این الکل اتفاق می‌افتد. در محل ورود در معده و یا ریه‌ها سبب اذیما و نرف میشود ولی تأثیرات اساسی آن پس از جذب آن

بوده که بعد از *Oxidation* به فورم الدیهاید و اسید فورمیک تبدیل شده صورت میگیرد، که این دو ماده بیشتر *Toxic* هستند. اثر اساسی یا اصلی این مواد بروی شبکه چشم و دماغ میباشد و آن عبارت از اذیمای شبکه استحالہ حجرات گانگلیونی شبکه و عصب بصري میباشد که سبب کوری میشود. اذیمای دماغي و احتقان او عيه دماغي نیز دیده شده گاهی منجر به کوما و مرگ میشود.

### ایتانول (*Ethanol*)

ایتانول الکول یا ایتانول ماده ایست که زیادتین اعتیاد را در سراسر جهان بار آورده است.

ایتانول توسط الکول دیهایدرو جیناز در مخاط معده و در کبد و توسط سایتوکروم *P-450* و کتلاز در کبد به *acetaldehyde* تبدیل میگردد. اسیتالدهیاید توسط *aldehydedehydrogenase* به اسیتیک اسید (*acetic acid*) مبدل میگردد. در خانمها که فعالیت کمتر *alcohol dehydrogenase* را در معده دارند بانوشیدن عین مقدار آن با مردها سویه بلند تر الکول را در خون نشان میدهند. (۱)

مسمومیت حاد: وقتی پیدا میشود که مقدار آن در خون به  $150\text{mg}$  یا  $0.15\text{cc}$  در  $100\text{cc}$  خون برسد در این حالت گستریت حاد، اذیمای دماغ، حالت خواب آلودگی، کوما، تحول شحمی کبد و التهاب حاد پانقراس پیدا میشود و مرگ با غلظت  $350\text{-}300\text{mg}$  در  $100\text{cc}$  خون فرا میرسد.

جدول ۳-۸: میخانیکیت امراض که از سبب استفاده از الکول ایجاد میشوند:

اعضا و سیستمها	صدمه حاصله	میخانیکیت
کبد ( <i>Liver</i> )	یا تحول شحمی <i>Fatty change</i>	سمیت
	هیپاتیت حاد	

	سیروز الکولیک	
کمبود تیامین	Wernicke سندروم	سیستم عصبی
سمیت و کمبود thiamine	Korsakoff سندروم	
کمبود غذایی	استحاله دماغ	
Thiamine کمبود	امراض عصبی محیطی	
سمیت	Cardiomyopathy	سیستم قلبی و عایی
تقبض و عایی	فرط فشار خون	
سمیت	التهاب معده	سیستم هضمی
سمیت	پانکریاتیت	
سمیت	(Rhabdomyolysis) منحل شدن الیاف عضلی مخطط	عضلات اسکلتی
?	اتروفی خصیه ها	سیستم تولید و تناسل
?	سقط خود بخودی	
سمیت	تاخر نشونما	سندروم جنینی الکول
	تاخر عقلي	
	نقایص ولادی	

۱/۴۲۲

مسمومیت مزمن: این حالت در اشخاص الکولیک اتفاق افتاده و بیشترین تغییرات پتالوژیک در کبد بصورت تحول شحمی، Hepatitis الکولی و Cirrhosis الکولی پیدا میشود. ولی این اشخاص در معرض خطر پیدا شدن کانسر، Esophagus, Larynx,



*Oropharynx* و کبد هستند بر علاوه نزد اینها استعداد به پیدایش گستریت، التهاب پانکراس، قرحه معده و کاردیو میو پتی نیز وجود دارد. بالاخره مسمومیت مزمن ایتایل الکول سبب اتروفی دماغ و مخیخ و در نزد خانم های حامله سبب عقب افتادگی نشوونما و نقایص روحی فرزندانشان میشود.

### سوء استفاده از دواها (*Drug Abuse*)

سوء استفاده و اعتیاد و استفاده از دوز بالای ادویه یک مشکل بزرگ و جدی صحت عامه را در تمام جهان تشکیل داده است.

### دواهای خواب آور و آرامش دهنده (*Sedative-Hypnotics*)

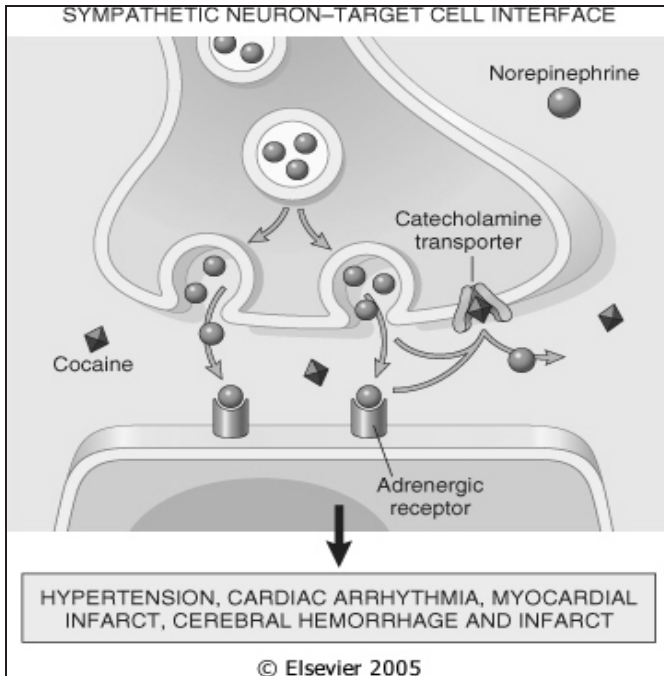
ایتانول که موارد استفاده وسیع دارد، یک انحطاط دهنده سیستم عصبی مرکزی است. باریتوراتها که بصورت غیر قانونی استفاده میشوند اضطراب را از بین برده سبب خواب میگردند، انحطاط دهنده شناخته شده اند. تحمل در مقابل آنها بزودی ازدیاد یافته و سبب بلند بردن دوز توسط استفاده کننده میگردد. مصرف همزمان الکول و باریتورات بالقوه مرگ آور است که میتواند سبب کوما و توقف قلبی ریوی گردد. استفاده مزمن باریتوراتها سبب فعالیت سایتوکروم *P-450* گردیده، و سبب بلند رفتن میتابولیزم ادویه چون: تتراسیکلین، دیجوکسین و ضد حاملگیها میگردد. *diazepam* (*Valium*) یکی از اعضای *benzodiazepines*ها مطمئن تر بوده باعث تحمل نمیکردد. در دوز بلند سبب خواب آلودگی، سر چرخشی و کوما شده ولی سبب فعالیت سایتوکروم *P-450* نمیکردد. (۱)

### منبهات عصبی حرکتی (*Psychomotor Stimulants*)

کوکائین (*Cocaine*) یک الکلئید برگهای نبات (*Erythroxylon coca*) بوده از دو قرن به اینطرف توسط هندوان امریکای جنوبی برای رفع خستگی و گرسنگی جویده میشود. سوء استفاده از آن یک پرابلم صحت عامه را در جهان تشکیل داده کشیدن و دود کردن آن رو به ازدیاد است. استعمال آن سریعاً سبب بوجود آوردن یک حالت خوشی (*euphoria*) و انرژی کوتاه مدت گردیده ولی استفاده مزمن آن سبب بی خوابی، ازدیاد اضطراب و هذیان گویی 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 دو پامین 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 تکیکاردی و هایپر تنشن 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 ازدیاد تقاضای میوکارد به اوکسیجن میتواند سبب انفرکت میوکارد شود. (۱)

امفیتامینها (*Amphetamines*): منبه قوی سیستم عصبی مرکزی بوده دوزهای بالای آن سبب تعرق، ارتعاش، بیقراری، گیجی که ممکن است با هذیانات پیشرفت نماید میگردد. (۱)



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 فیزیکی

صدمات حاصله از عوامل فیزیکی عبارتند از: ترومای میخانیکی، صدمات حرارتی، صدمات برقی و صدمات در اثر اشعه آیونایزان.

## صدمات برقی *Electric Injuries*

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 فلج بصل النخاع، توقف قلب و تنفس می باشد و در اتوپسی کدام تحول پتالوژیکی عمده بملاحظه نمیرسد.

صدمات موضعی بیشتر در جلد پیدا شده و از سبب تولید حرارت می باشد. 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 مواردیکه جلد مرطوب و یا نازک باشد ممکن است ضایعات جلدي 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 پاها بوده که با زمین تماس دارد. این دو نقطه است که اثرات برق گرفتگی (*Burn marks*) ظاهر میگردد. در محل ورود جریان برق برجستگی گرد یا طولانی برنگ سفید یا زرد با فرورفتگی مرکزی دیده میشود اپیدرم در ناحیه مصاب نکروز تحثری می باشد. سپس اپیدرم جدا شده و زخمی که بوجود می آید به آهستگی ترمیم میشود و تا سه برابر سوختگی های معمولی وقت لازم دارد. در نقطه خروج برق از بدن شدیدتر است.

در مواردیکه برق گرفتگی در ساعات بعد منجر به مرگ شود در اتوپسی احتقان در احشاء و نکروز موضعی و نرف از سبب انشقاق او عیه دیده میشود. ریه ها اذیمائی بوده بطین راست مملو از خون رقیق تیره رنگ می باشد. بعد از مرگ عضلات نرم و سست بوده اگر چه قبل از مرگ شدیداً *Spasm* دارند. (۲۲)

## صدمات ناشی از اشعه ایونایزکننده

### *Ionizing Radiation Injuries*

این اشعه توسط ایزوتوپ های رادیواکتیف *Radioactive* تولید میشوند و این انرژی ها به صورت اشعه  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $X$  بوده که با مواد بیولوژیکی ارتباط پیدا کرده و انرژی را به آنها منتقل مینمایند. انواعی از اشعه ایونایز را که در طبابت به منظور تشخیص یا تدوای بکار میروند عبارتند از اشعه  $X$ , کوبالت  $^{60}\text{Co}$ ، و ایود  $^{131}\text{I}$ . اشعه ایونایز هم بروی حشرات پرنشیمائی و هم بروی نسج سترومائی تأثیر میکند. در بعضی احشاء و اعضاء مثل نسج لمفاوی، مخ عظم، امعاء، غدوات تناسلی، صدمات پرنشیمائی بوده و در برخی دیگر مثل دماغ، ریه، کلیه و جلد صدمات بیشتر در سترومائی منظمی و اوعیه وجود می آید.

### تأثیرات اشعه ایونایز بر روی حشرات پرنشیمائی:

انرژی حاصله از اشعه هم بلای حشرات طبیعی و هم بلای حشرات کانسری اثر کرده و نظر به مقدار انرژی و نوع نسج تغییرات مختلفی پیدا شده و در مواردیکه انرژی شدید باشد سبب مرگ حشرات میگردد. بصورت عمومی اشعه ایونایز سبب تورم حجروی و هسته ای تشکل و ایکول ها در سایتوپلازم و هسته، *Pyknosis*، منحل شدن هسته، ایجاد حشرات چندین هسته ای و گاهی هم *Giant cells* با هسته های برجسته تشکیل و این تغییرات ممکن است تا چند سال بعد نیز باقی بمانند. انساجی که قدرت تقسیم شدن زیاد و مداوم را دارند مثل جلد و امعاء و مخ عظم در نتیجه اشعه زودتر متأثر شده و به علت وقفه در سنتیز *DNA* مایتوز در آنها به تأخیر می افتد و یا قدرت مایتوز را بعد از تطبیق اشعه از دست میدهند. در حالیکه این اثر در اعضایی که حشرات شان قابلیت تقسیم نداشته و یا به ندرت انقسام مینمایند مثل قلب و سیستم عصبی مرکزی ممکن

است برای مدت طولانی و همیشه پنهان مانده و تظاهر نکند. *Dose* های زیاد اشعه سبب مرگ فوری حشرات می‌گردد بدون اینکه در مایتوز اثر کند این تأثیرات در موقعی که غلظت اوکسیجن انساج زیادتر باشد شدید تر است و برعکس آن از این رو در تومور هایی که به علت اسکیمی غلظت اوکسیجن در حشرات شان کم است اثرات اشعه در آنها کم است. اشعه ایونایزاسیون 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 ایونایزاسیون بروی ستروما و اوعیه: پس از تطبیق اشعه در مرحله اول توسعه 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 می‌د یا ضخیم و هیالینیزه *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 پرانشیمائی و سترومائی بدرجات مختلف پیدا می‌شود.

### سندروم های شعاعی

قرار گرفتن تمام عضویت در اشعه ایونایزاسیون 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 لمفوبینی (در ۲۴ ساعت) ترومبوسیتوپینی نوتروپینی و انیمی ۳-۲ روز بعد تر پیدا شده و عوارض بعدی مداخله انتانات و نرف میباشد.

b. سندروم هضمی: در نتیجه جذب ۱۰۰۰-۳۰۰ راد بوجود آمده و به شکل دلبدی، استفراغ، اسهال شدید، *Dehydration*، اختلالات الکترولیت ها و کولپس 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 منخ 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 ضروری 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 از این دارند که ممکن تعدادی از اغذیه ای که استفاده میکنند، در اترو سکلیروز و هایپر تنشن رول داشته باشد.

یک رژیم غذایی کافی باید مشخصات ذیل را داشته باشد: ۱- انرژی کافی، به شکل کاربوهدرتهای چربی ها و پروتین ها برای نیاز روزانه بدن ۲- امینو اسیدها و اسیدهای شحمی ضروری که در ساختمان پروتینها و شحمیات ساختمانی و وظیفوی مورد ضرورت اند. ۳- ویتامینها و مواد معدنی که برای فعالیتها میتابولیک مورد نیاز استند را فراهم سازد.

در سوء تغذی اولیه 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 پروتین و انرژی (PEM) و مواد مغذی کمیاب را نشان دهند. ممکن است در فامیل های 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 ضرورت های 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 زیاده تر 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 اشتهايي عصبي و بوليميا

### *Anorexia Nervosa and Bulimia*

بي اشتهاي عصبي عبارتست از فاقگي عمدي به سبب کاهش قابل ملاحظه وزن و بوليميا عبارتست از زياده روي در خوردن غذا و بعداً بصورت عمدي ايجاد استفراغ نمودن. اين حالات در زنان که قبلاً سالم بوده و به تشويش باريکي اندام مبتلا شده باشند دیده میشود.

يافته هاي کلينيکي مشابه PEM شديد بوده و بر علاوه تاثيرات آن بر سيستم اندوکرين برجسته ميباشد، از جمله امينوري از سبب کاهش افراز گونادوتروپين، کاهش هورمون جسم زرد و کاهش هورمون منبه فولیکول ميتواند در تشخيص کمک نمايد. کاهش افراز هورمون تايراييد که در نتيجه عدم تحمل در مقابل سرما، برادي کاردي، قبضيت، جلد خشک و پوسته پوسته، و کاهش تراکم استخوان به علت کمبود استروژن ميباشد دیده ميشوند. کمخوني، لمفوپيني و کاهش البومين سيروم مانند PEM وجود داشته، در صورت دوام آن ممکن است مرگ در اثر اريتمي قلبي به علت کمبود پتاسيم رخ دهد.

بوليميا افراط در خوردن غذا و بعداً ايجاد استفراغ بوده درين مرض اگرچه بينظمي هاي عادت ماهوار دیده ميشود ولي امينوري در کمتر از ۵۰٪ شان رخ داده و احتمالاً سطح گونادوتروپين نزديک به حد طبيعي بوده و اختلالات عمده که در اثر استفراغ رخ

میدهد عدم توازن الکترولیتی از جمله هایپو کالیمی بوده. هم امکان پارگی مری و کاردیای 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 هایپر تنشن) دارد فلهمذا باید علل آنرا بدانیم تا با طریقه های وقایوی و تداوی خود را از ان 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 ازدیاد ترای گلیسرید خون را که با ایجاد امراض شریان اکلیلی ارتباط نزدیک دارد ازدیاد میبخشد.

چاقی عبارت از تراکم فیصدی 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 جلدي 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  $25\text{kg/mm}^2$  طبیعی محسوب شده و پذیرفته شده است که  $20\%$

اضافه شدن  $BMI$  یعنی زیادتر از  $27\text{kg/m}^2$  خطری برای سلامتی ایجاد میکند. ولی  $BMI$

کمتر از  $20\text{kg/m}^2$  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 تنه و حفره بطن

تجمع مینماید نظر به چربی منتشر در تمام بدن خطرناک تر است.

دریافت و مصرف انرژی توسط میخانیکیت های 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 ژن چاقی شناسایی شده اند، ژن *Ob* و محصول آن یعنی لپتین اجزاء مالیکولی سیستم فزیالوژیک را که تعادل انرژی را تنظیم میکنند کود گذاری میکنند. لپتین عبارت از سایتو کین است که توسط ادیپوسیتها افزای میگردد و تنظیم معادله انرژی یعنی دریافت غذا و مصرف انرژی را کنترل میکند

لپتین نه تنها دریافت انرژی را تنظیم میکند بلکه مصرف انرژی را نیز از طریق مسیر های مشخص تنظیم مینماید. بنابراین از دیاد لپتین، فعالیت های فزیکی تولید حرارت و مصرف انرژی را افزایش میدهد

واسطه های عصبی هورمونی مصرف انرژی تنبیه شده با لپتین، کمتر شناخته شده اند. به نظر میرسد که تولید حرارت توسط سیگنال های هیپوتلموسی که به واسطه آخذه لپتین ایجاد شده، آزاد شدن نوراپینفرین را از نهایات عصبی سمپاتیک موجود در نسج شحمی افزایش میدهند کنترل میشود. حجات شحمی آخذه های  $\beta^3$  در انرژی را نشان میدهند که در صورت تحریک توسط نوراپینفرین باعث هایدرولیز اسید های شحمی و نیز تولید انرژی متصل از ذخیره میشوند. بدین ترتیب شحمیات به احتراق رسیده و انرژی آن بصورت حرارت مصرف میگردد.

تحقیقاتی که در بالای جوندگان و انسانها صورت گرفته نشان داده که جهش های که در سایکل تنظیم شده با لپتین صورت میگیرد منجر به چاقی شدید میشوند.

شکلی وجود ندارد که تاثیرات ژنیتیک نقش مهمی در کنترل وزن ایفا میکنند ولی با آنهم چاقی صرفاً یک مرض ژنیتیک نبوده و عوامل محیطی نقش مهم در آن دارند؛ چنانچه آسیایی‌ها که به

ایالات متحده مهاجرت کرده اند میزان چاقی شان به مراتب زیاد تر از کسانی است که در زادگاه خود مانده اند، پس به این نتیجه میرسیم که بدون در نظر داشت مسایل ژنیتیکی چاقی بدون دریافت غذا رخ نخواهد داد.

چاقی، بخصوص چاقی مرکزی، خطر بروز یکنعداد از امراض شامل دیابت هایپر تنش، هایپر تراي گلیسریدیمی، افزایش کولسترول با LDL پائین و احتمالاً امراض شریان کرونر را مساعد میسازد. میخانیکتهای ذیدخل در آن 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 تکثر عضلات لمساء 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 صفرا در افراد چاق شش مرتبه زیاد تر از افراد لاغر است، میخانیکیت آن افزایش کولسترول و دفع صفراوی آن میباشد. پر خوابی، هم در شب و هم در روز مشخص کننده بوده و اغلب با اینها در خلال خواب و پولی سائیتی می و در نتیجه عدم کفایه قلب راست در ارتباط است.

چاقی زمینه را برای اوستئو ارتریت آماده میسازد، چون در اثر وزن زیاد تروما بر مفاصل وارد شده سبب فرسودگی مفاصل میگردد. (۱)

## رژیم غذایی و امراض سیستمیک

ترکیب رژیم غذایی ممکن است رول مهمی در ایجاد و پیشرفت تعدادی از امراض داشته باشد:

در حال حاضر یکی از مهمترین مسایل را رول رژیم غذایی در اتروژنیز تشکیل داده، سوال اصلی اینست که آیا کاهش مصرف کولسترول و شحمیات مشبوع حیوانی (مثلاً تخم 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 ۱۵-۱۰٪ سطح کولسترول سیروم در مدت چند هفته میشود. روغنهای 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 ۳-۸ هستند پیوند های دوگانه بیشتری نسبت به اسیدهای شحمی امگا ۲ و ۲-۸ که در روغنهای نباتی یافت میشود دارند.

مثال دیگری از تاثیر رژیم غذایی بر امراض عبارتند از:

- محدود کردن نمک در رژیم غذایی تاثیر مفیدی بر هایپرنتشن دارد.
- تصور میشود که فایبرهای موجود در رژیم غذایی مانند سبوس و یا دانه های انار که سبب ازدیاد حجم مواد غایطه میگردد، در وقایه از دایورتیکولوز کولون رول مهم دارد.
- تحقیقات بالایی حیوانات لابراتواری 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 سرطانزایی، سه مورد باید در رژیم غذایی مورد توجه قرار گیرد:

- ۱- احتمال اینکه محتوای غذایی ممکن است بصورت خارج المنشاء سرطانزا باشند.
- ۲- اینکه مواد سرطانزا ممکن است بطور اندوژن از اجزای موجود در غذا ساخته شوند
- ۳- عدم موجودیت عوامل وقایوی

در ارتباط با مواد سرطانزای اگزوژن، افلاتوکسینها بصورت واضح سرطانزا و عامل سرطان حجرات کبدی هستند. بعضی شیرین کننده های مصنوعی (سیکلوماتها 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 نیتروزامین ها و نیتروزامیدها مواد سرطانزا استند زیرا، تجارب واضحاً نشان داده که این مواد در حیوانات باعث سرطان معده گشته اند. این ترکیبات میتوانند در بدن از نیتريت ها و امین ها و یا امید های مشتق از پروتینهای هضم شده تشکیل شوند. منابع نیتريتها عبارتند از نیتريت سوڈيم، که به عنوان یک ماده محافظت کننده در غذاها علاوه میشود و نیتريتها که در سبزیجات مروج وجود داشته، در امعاء توسط فلورای نورمال احیا میگرددند. بنابراین، این احتمال وجود دارد که تولید اندوژن عوامل سرطانزا از اجزاء غذایی در بدن رخ دهد و کاملاً ممکن است که این امر بر معده ایکه در معرض غلظت های بلند آن قرار میگيرد تاثیر نماید.

مصرف زیاد چربی حیوانی، با مصرف کم فایبر در ایجاد سرطان کولون موثر دانسته شده است. قانع کننده ترین این ارتباط ها به قرار ذیل است: مصرف زیاد چربی سطح اسیدها صفراوی را در امعا افزایش میدهد، که به نوبه خود فلورای امعا را تغییر داده و رشد باکتری های میکرو ائرو فیلیک (*microaerophilic*) میگردد. اسیدهای صفراوی با میتابولیت های اسیدهای صفراوی که توسط این باکتریها تولید میشوند ممکن است به عنوان مواد سرطانزا یا تسریع کننده بکار روند. اثرات محافظت کننده یک رژیم غذایی مملو از فایبر، ممکن است به عوامل ذیل مربوط باشد: ۱- افزایش حجم مدفوع و کاهش زمان عبور که مواجه شدن مخاط را با عوامل سرطانزا کاهش میدهد و ۲- توانایی برخی فایبرها در اتصال به مواد سرطانزا و ازین طریق حفاظت از مخاط، کوشش های انجام شده جهت اثبات این نظریات در بررسی های کلینیکی و لابراتواری منجر به حصول نتایج متناقضی شده اند.

بالاخره بعضی از اجزای موجود در رژیم غذایی ضد سرطان شناسائی شده اند. طوریکه قبلاً تذکر یافت ویتامین های 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 اوکسیدانت ها است، با وجود این دلیل قانع کننده وجود ندارد که انتی اوکسیدانت ها 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 آنتی 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 الصحوی 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 آنهاً اکثرآ از سبب امراض تنفسی و اسهالات است.

### تصنیف بندی عوامل انتانی

#### (CATEGORIES OF INFECTIOUS AGENTS)

عوامل انتانی را میتوان از نظر جسامت، ساختمان حجروی، 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 کرماها اند که الی 10m هم طول دارند.

پریونها (*Prions*): پریونها عبارت از پروتینهای غیر نارمل میزبان اند که بنام پریون پروتین (*PrP*) یاد میگردند. پریونها سبب انسفالوپتی اسفنجی گاوی یا جنون گاوی که از رمه های منتن به انسانها سرایت مینماید میگردند.

*PrP* در حالت نورمال در نیورونها موجود بوده، وقتی سبب مرض میگردند که *PrP* تغییر نموده مقاوم به پروتیاژ گردد و همین *PrP* مقاوم به پروتیاژ باعث میگردد تا *PrP* های نارمل حساس به پروتیاژ، به *PrP* غیر نارمل تبدیل شوند. تجمع *PrP* غیر نارمل در نیورونها سبب تخریب نیورونها شده که تغییرات پتالوژیک اسفنجی شکل را در دماغ بوجود میآورد.

ویروسها (*Viruses*): پرازیتیهایی داخل حجروی بوده که برای بقا و تکثیر خود ضرورت به میتابولیزم حجرات میزبان دارند. متشکل از ژینوم حاوی یکی از نوکلئیک اسیدها (*DNA* یا *RNA*) بوده که توسط پوشش پروتینی (*capsid*) احاطه شده اند و بعضاً دارای پوشش لپیدی نیز میباشند.

تصنیف ویروسها از نظر نوعیت نوکلئیک اسید *DNA* یا *RNA*، شکل کپسید، موجودیت یا عدم موجودیت پوش لپیدی، نوعیت تکثیر، تمایل به نوع خاص حجره برای بود و باش (*tropism*)، تیپ پتالوژیک، جسامت (20 الی 300 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 هم عده ای از آنها برای سالها از بین نرفته، در داخل حجرات میزبان باقی میمانند مانند انتان مزمن هیپاتیت بی. یکتعداد از ویروسها میتوانند حجره را به حجره توموری و یا کانسری مبدل

سازند مثلاً *human papillomaviruses* که باعث زخ های سلیم گردیده ولی بعداً به کرسینوما ی عنق رحم تبدیل میشود.

بکتريو فاژها، پلاسميدها و ترانس پوزونها

### (*Bacteriophages, Plasmids, Transposons*)

اینها عناصر متحرکی جنیتیکی هستند که بصورت غیر مستقیم باکتریها را منتن نموده سبب امراض انسانی از طریق کد گذاری فکتورهای ویرو لانس بکتريها (ادهیژنها، توکسینها و انزایمهای که سبب مقاومت با انتی بیوتیک ها) میشود میگردند. تبادل این عناصر بین بکتريها باعث بقا و ازدیاد ظرفیت مولد المرضی شان میگردد. یعنی هر دو باکتریو فاژها یا پلاسميدها میتوانند بکتريهای غیر مرضی را به بکتريهای مضر تبدیل نمایند. پلاسمیدها یا ترانس پوزونها میتوانند بکتريهای حساس به انتی بیوتیک را به بکتريهای مقاوم تبدیل و تداوی را مشکل بسازند. (۱)

### بکتريا ها (*Bacteria*)

بکتريها حجات پروکریوتیک (*prokaryotes*) هستند، یعنی دارای غشای حجروي بوده ولی هسته و ارگانلها فاقد غشا میباشد. بکتريها توسط غشای احاطه شده اند که حاوی پپتید و گلايکان مرکب از کاربو هیدریت و امینواسید میباشد. جدار باکتریها از نظر ساختمان دو نوع 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 بکتريهای کروي بنام کوکها (*cocci*) و اشکال چوبک مانند آن ها بنام باسیل ها یاد میشوند. از نظر تنفس هوازی یا (*aerobic*) و غیر هوازی (*anaerobic*) بوده، همچنان بسیاری از بکتريها دارای فلاژل یا رشته های حلزونی در سطح خویش اند که بکتريا را قادر به حرکت در محیط شان میسازد، بعضاً بکتريها در سطح خویش دارای

تبارزات موی مانند (pili) بوده که باعث چسبیدن شان در حجره میزبان میگردد. بسیاری از بکتیریا DNA, RNA و پروتین خویش را ترکیب مینمایند، مگر برای اجرای فعالیتهاشان ضرورت به میزبان دارند.

اشخاص نورمال صحتمند میتوانند محل زیست تعداد زیاد بکتیریا در روی جلد، دهان و طرق هضمی خویش باشند. بسیاری از بکتیریا وقتی که در جسم تهاجم مینمایند، خارج حجروی 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 حجروی) اند. (۱)

کلامیدیا، ریکتسیا و میکوپلاسماها

(*Chlamydiae, Rickettsiae, Mycoplasmas*)

این میکروبها باهم یکجا گروپ بندی میشوند. کلامیدیاها و ریکتزیایها ارگانیزمهای اجباراً داخل حجروی اند، که در واکیولهای فگوزوم متصل به غشای حجروی حجرات اپیتیل و اندوتیل تکثیر نموده، کلامیدیا تراخوماتیس (*Chlamydia trachomatis*) انتانیست که از طریق تفرح اپیتیل تیوپهای فالوپ سبب عقامت در خانها گردیده و هم از طریق ایجاد التهاب مزمن اجفان و سرانجام سکار و کثافت قرنیه سبب کوری میگردد. ریکتزیایها از طریق آسیب اندوتیل سبب التهاب او عیه نرفی شده که اکثراً بصورت راشها قابل دید است. مگر میتوانند سبب نومونیا گذری، هیپاتیتها، و حتی آسیب سیستم عصبی مرکزی نیز گردند. ریکتزیایها 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.

میگو پلازما نومونیا (*Mycoplasma pneumoniae*) در سطح اپیتیل طرق تنفسی وصل بوده و از طریق ایروزولها از یک شخص به شخص دیگر انتقال نموده باعث بوجود آمدن نومونیای غیر وصفی میگردد. یوریا پلازما از طریق مقاربت انتقال نموده سبب التهاب احلیل غیر گونوکوکی میگردد.

### فنگس ها (*Fungi*)

اینها ایوکریوتیک (*eukaryotes*) بوده دارای جدار حجروی ضخیم و غشای حجروی حاوی ارگوستیرول (*ergosterol*) میباشد. فنگس ها میتوانند به شکل جوانه های تخمیری و یا رشته های استوانه ای یا هایفی (*hyphae*) نشوونما نمایند. هایفی هامیتوانند جدا جدا بوده و یا یک پارچه باشند که مشخص نمودن آن از نظر کلینیکی مهم میباشد. بعضی از فنگس ها مقاوم بوده و میتوانند در دونه درجه حرارت رشد نمایند در درجه حرارت اطاق به صورت هایفی و در درجه حرارت بدن به شکل خمیر مایه (*yeast*). فنگس ها 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. فنگس ها میتوانند سبب امراض سطحی و عمیق گردند:

انتانات سطحی آنها؛ جلد، مویها و ناخنها را مصاب ساخته و فنگسهای که سبب امراض سطحی جلد انسانها میگرددند بنام درماتوفیتها (*dermatophytes*) یاد میگرددند و اصطلاح تینیها نیز بر آنها معمول است و نظر به ناحیه که مصاب ساخته اند بنامهای *tinea pedis*، مرض فنگسی پای، "athlete's foot" و *tinea capitis* یا مرض فنگسی جلد سر) یاد میگرددند. بکتهداد از فنگس ها نواحی تحت الجلدی را مورد حمله قرار داده سبب افسه ها و یا گرانولوماها میگرددند (*sporotrichosis*).

انتانات عمیق فنگسی میتواند به انساج سیستم های مختلف نفوذ نموده و باعث تخریب اعضای حیاتی در اشخاصی که معافیت ضعیف دارند گردد، ولی در اشخاص

نورمال خود بخود شفا یاب شده و یا مخفی باقی میماند. تعدادی از این فنگسها از نظر جغرافیایی در مناطق بخصوص محدود بوده (مثلاً: کوکسید و ثیدها (*Coccidioides*) در جنوب غرب آمریکا و یا هیستوپلازماها در وادی اوهایو) موجود بوده، برخلاف تعدادی از فنگسها در همه جا موجود اند که از جمله عناصر فرصت طلب بوده مانند کاندیدیها اسپارژیلوس (*Aspergillus*)، و کریتوکوکها (*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 الحجروی و ایو کریوتیک (*eukaryotes*) بوده و علت عمده مرگ و میر را در ممالک رو به انکشاف تشکیل میدهند. پروتوزواها در داخل اکثر حجرات میتوانند تکثیر نمایند. (بطور مثال پلازمو دیم در حجرات سرخ و لشمایا در مکر و فاژها) و هم خارج حجروی در سیستم‌های بولی تناسلی، امعا و خون. تریکوموناز و اجینالیس (*Trichomonas vaginalis*) پرازیت‌های پروتوزوای فلاجل دار بوده از طریق روابط جنسی انتقال و در احلیل مذکر و مهبل تشکیل کلونی مینماید. عمده ترین پروتوزوای امعا آمیب و ژیا ردیا (*Entamoeba histolytica* و *Giardia lamblia*) بوده که بدو شکل اند: ۱- تروفوزوئیت‌های متحرک که به اپیتل امعا چسبیده و میتوانند مهاجم نمایند. ۲- کیست‌های غیر متحرک که به اسید معده مقاوم بوده و بعد از بلع میتوانند منتن بسازند. پروتوزوای که از طریق خون انتقال مینمایند مانند تریپانوزوما، پلازمو دیم و لشمایا 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 تفریق شده چندین حجروي هستند که سیکل حجروي مغلق دارند.

اکثراً بصورت متناوب تکثر زوجي شان در میزبان نهایی یعنی انسان و تکثر غیر زوجي شان در میزبان بین البینی یا ناقل صورت میگیرد. نظر به نوع پرازیت انسانها ممکن است پرورنده کرمهای کاهل (اسکریس) و یا مرحله خامی پرازیت مانند توکسوکارا کانیس (*Toxocara canis*) و یا لارو غیر جنسی مانند انواع اکینو کوک (*Echinococcus*) باشند. وقتی کرم‌ها در وجود انسانها جای گرفتند تکثر نکرده بلکه تولید تخم و یا لارو مینمایند، که این تخم‌ها و لاروها داخل مرحله بعدی سیکل میگردند. ازینکه کرمها در بدن تکثر نمیکنند به دو نتیجه میرسیم:

۱- مرض اکثر اوقات توسط 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 انیمي شدید گردد). (۱)

## پرازیت‌های خارجی (Ectoparasites)

اینها عبارت از حشره‌های مانند شپش، کیک (*lice, bedbugs, fleas*) و یا اراکیده‌ها و 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 گردند. یکتعداد شان سبب خارش گردیده (بطور مثال مصاب شدن با شپش که به ساقه موی میچسبد و سکا بیس که توسط مایت بوجود میآید در داخل طبقه کیراتین جلد نقب میزنند) و در محل گزیدگی شان ارتشاح لمفوسیتها،

مکروفازها و ایزینوفیلها بوجود آمده، به علاوه میتوانند ناقل تعدادی از امراض باشند بطور مثال کنه های آهوی 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 فیزیکی در مقابل انتان، حشرات فگوسیت کننده، حشرات کشنده ذاتی و پروتینهای پلازما شامل سیستم کامپلمنت و دیگر واسطه های التهابی (سایتوکینها، و پروتینهای مرحله حاد). معافیت کسبی با معروض شدن به میکروب تنبیه شده و باعث ازدیاد 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 افزای شان اند. بصورت عموم انتانات طرق تنفسی، هضمی و یا بولی تناسلی در اشخاص سالم نیز رخ داده و عامل آنها میکرو ارگانزمهای نسبتاً ویرولانت اند که قادر هستند تا مانعه اپیتیل را تخریب نموده در آن نفوذ نمایند. برخلاف اکثر انتانات جلدی در اشخاص سالم توسط میکروبهای کمتر ویرولانت 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 میکروارگانیسمهای دیگر غیر فلورایی ممانعت مینماید. در حالت نورمال جلد جایگاه انواعی از بکتیریا، فنگسها، فرصت طلبهای چون ستافیلوکوک اپیدرمیس و کاندیدا الیکانس بوده و همچنان مانعه مؤثر در مقابل درماتوفیتهاست که میتوانند طبقه کیراتینی، موی و ناخن را منتن ساخته و هم یکتعداد از میکروارگانیسمهای که میتوانند از جلد سالم عبور نمایند (بطور مثال لاروهای شیستوزوماها که از حلزونهای آب های تازه آزاد میگردند از طریق جلد در هنگام آب بازی با تولید انزایمهای کولاجناز و الاستاز و دیگر انزایمها، مترکس خارج حجروي رامنحل نموده در جلد نفوذ مینمایند)، میباشد. همچنان بسیاری از میکروارگانیسمها از طریق آفات جلدي از قبیل بریدگی (انتانات فنگسی)، زخمها (ستافیلوکوکها)، سوختگیها (پسودوموناز ائیروجینوزا)، و زخمهای که از اثر اعمال فشار بوجود آمده (چندین نوع بکتیریایی) میتواند در آن نفوذ نمایند. کتیتیرهای داخل وریدي در مریضان داخل بستر میتواند باعث انتانات موضعي و عمومي (بکتیریمیا) گردند. و خذ ه سوزن در شخص گیرنده میتواند باعث انتقال *HBV, HCV* و *HIV* گردد.

بعضی از پتوژن ها از طریق گزیدن حشرات و یا دندان گرفتن حیوانات در بدن نفوذ مینمایند. 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 لیشمانیا سبب سالدانه و تب ملاریا گردیده و هم مرض سگ دیوانه از طریق جویده شدن توسط حیوانات بوجود میآید. ۱.



طرق معدی معایی: بسیاری از پتوزنها از طریق غذا و نوشیدنیهای منسخت انتقال مینماید. چنانچه در جائیکه 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 پتوزنها میگردد، برعکس بعضی از عناصر بلع شده مانند شگیلا و کیستهای جیاردیا در مقابل اسید معده نسبتاً مقاوم بوده ازینرو تعداد کم آنها برای ایجاد مرض کافی میباشد. وسایل دفاعی طبیعی دیگری طرق هضمی شامل: ۱- مخاط چسبنده که سطح امعاء را پوشانیده ۲- انزایمها منحل کننده پانکراس و پاک کننده های چون صفرا ۳- پپتیدهای ضد میکروبی مخاط موسوم به دفسین ها (*defensins*) ۴- فلورای نورمال ۵- آنتیبادهای افراز شده *IgA* میباشد. آنتیبادهای *IgA* توسط حجرات *B* که در نسج لمفاوی مرتبط با اپیتیل (*mucosa-associated lymphoid tissues*) قرار دارند افراز میگردد. این ترکیبات لمفاوی توسط اپیتیل یک طبقه ای بخصوص بنام حجرات *M* (*M cells*) پوشیده شده اند. حجرات *M* باعث انتقال آنتیجین، شناخت و اتصال تعدادی از پتوزنها به (*MALT*) گردیده که شامل پتوزنها ذیل اند: پولیو ویروس، ایشریشیا کولی (*Escherichia coli*)، ویبریون کولرا، سلمونیلای تیفی و شگیلا فلکسنیری (*Shigella flexneri*) میباشد. آنتانایمات طرق هضمی وقتی واقع میشود که دفاع موضعی ضعیف و ارگانیزمها به طریقه های مختلف کوشش به غالب آمدن مینمایند. دفاع میزبان در صورت پائین آمدن اسیدیته معده، گرفتن آنتی بیوتیکها که باعث عدم توازن فلورای نورمال گردد، توقف حرکات پرستانتیک امعاء و یا انسداد میخانیک پائین میآید. اکثر ویروسهای پوش دار توسط صفرا و انزایمهای هضمی از بین رفته و لی ویروسهای بدون پوشش ممکن است مقامت نمایند مانند ویروس هیپاتیت *A*، روتا ویروسها و ریو ویروسها. پتوزنها امعاء با انواع میخانیکیتها باعث تولید مرض میگرددند:

انواع معینی از ستا فیلوکوک ها و قتی در غذای ملوث نشو نما نمایند، باعث افراز انتیروتوکسین ها و ایجاد اعراض تسممات غذایی مگردند بدون اینکه در امعا تکثر نمایند.

و بیرون کولرا (*V. cholerae*) و ایشریشیای مولد توکسین در داخل طبقه مخاطی امعا تکثر نموده و اکروتوکسین خویش را آزاد مینمایند که این امر موجب اسهال آبگین از اپیتیل امعا میگردد.

شگیلا، سلمونیلا و کامپیلوباکتر به مخاط و غشای بالخاصه امعاتهاجم نموده آنرا تخریب و باعث ایجاد تقرحات، التهاب، خونریزی و در نتیجه تولید دیزانتري یا اسهال خونی میگردد.

سلمونیلا تیفی (*S. typhi*) از طریق مخاط تخریب شده به پلکهای پایر و عقدات لمفاوی مساریقی و از طریق جریان خون سبب انتان سیستمیک 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 متطبق دارند که سبب برفک دهان و التهاب غشایی مری شده ولی میتواند به معده و امعا نیز انتشار نمایند.

کیستهای پروتوزاوا در انتقال انتانات پروتوزوایی امعا رول اساسی دارند، زیرا کیست ها در برابر اسید معده مقاوم بوده و زمانیکه در امعا داخل گردند به تروفوزوئیتهای متحرک تبدیل میشوند. ژیا ردیا لامبلیا 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 و قتی که تعداد شان زیاد شود ممکن است باعث انسداد امعا و یا تهاجم به قناتهای صفراوی گردند. کرمهای چنگکی (*Hookworms*) ممکن با مکیدن خون از ویلی های امعا سبب

کمزونی کمبود آهن گردند. کرمهای پهن (*Diphyllobothrium latum*) میتوانند میزبان خویشرا به فقدان ویتامین B12 دچار سازند و حالتی چون کمزونی خبیث را بار آورند. بالاخره چندین نوع پارازیتها میتوانند از طریق امعاء عبور نموده در اعضای دیگر ساکن شوند مانند ایکینوکوکها که در کبد و ریه ها 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. میکروبهایی بزرگ در پوشش مخاطی اهدایی (*mucociliary*) بینی و طرق تنفسی علوی بدام میافتند. میکرو ارگانیزمها در مخاط افزا شده از حجرات گابت گرفتار شده، توسط فعالیت اهداب واپس در قسمت عقب گلو انتقال مییابند، جائیکه بلع گردیده و پاک میشوند. ارگانزم هائیکه کوچکتر از  $5 \mu m$  باشند مستقیماً بداخل اسناخ رسیده و در آنجا توسط مکروفاژهای اسناخ و هم توسط نوتروفیل های که از اثر سایتوکین ها تجمع یافته اند فاگوسیتوز میگردند. تخریب مانعة مخاطی اهدایی در اثر تکرر در استعمال سگرت و هم در مریضان سیستمیک فبروز رخ میدهد. در حالیکه آفات حاد در مریضان که انتوبشن نزد شان صورت گرفته و یا کسانیکه اسید معده شان برگشت نموده باشد. میکروبهایی طرق تنفسی به سهولت از مانعة مخاطی اهدایی 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 میکروبهها 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 انا تومییک زنها ده مرتبه زمینه مساعد تری در مصاب شدن به انتانات طرق بولی (*UTIs*) نظر به مردها 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 ارگانزها و در نتیجه علت بوجود آمدن پیلو نفریت حاد و مزمن باشد که حتی یک علت مهم ولی قابل وقایه عدم کفایه کلیه میتواند باشد. (۱)

## میکرو ارگانیزمها 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 حجات شوند.

۲- آنها میتوانند توکسینهای را افزا نمایند که حجات را به فاصله دور تر از بین برده و یا انزایمهای را افزا 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 میگرد 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 حجات معین بنام تروپیسیم نسجی ( *tropism* ) یاد گردیده که توسط فکتور ها ذیل تعیین میگردد:

۱- آخذه های حجره میزبان برای ویروس

۲- موانع اناتومیکی

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 تکثیر نموده سبب منحل شدن حجرات میگرددند. مثلاً در اپیتیل طرق تنفسی رینو ویروسها و ویروس انفلوانزا و در نیورونها ویروس پولیو سبب انحلال شان میگردد. پروتین های ویروسی بعضاً بد داخل غشای حجروی فرو رفته ترتیب آنرا مختل ساخته و یا ادغام حجرات را تسریع مینماید. (هرپس ویروسها). ویروسها قابلیت دفاعی حجرات در مقابل میکروبها را ضعیف میسازد مانند  $HIV$  که باعث کم شدن تعداد لمفوسیت های  $CD4$  شده و زمینه را برای اثانات فرصت طلب مساعد میسازد. (۲)

## میخانیکیتهای امراض توسط باکتریها

ویروانس باکتریا: تخریبات نسجی وارده بر انساج میزبان توسط بکتیریا مربوط چسبیدن شان به حجرات میزبان و ورود به حجرات، و آزاد نمودن توکسینها میباشد. چسبیدن باکتریا به حجرات میزبان: ادھیزین های باکتریایی مالیکول های اندک که باعث چسبیدن باکتریها به حجرات میزبان میگرددند چنانچه سطح کوکسی های گرام مثبت مانند استرپتوکوکها با دو مالیکول که واسطه چسبیدن شان به حجرات میزبان است پوشیده شده است.

ویروانس بکتیریایی داخل حجروی: برخلاف ویروسها که دامنه وسیعی از حجرات میزبان را منتن میسازند، باکتریایی داخل حجروی محدودتر بوده و حجرات اپیتیل (شگیلا و ایشریشیا کولی مهاجم به امعاء)، مکر و فاژها (توبرکلوزیز و میکوباکتریوم لیبرا) و یا ( $S. typhi$ ) منتن میسازند.

توکسینهای باکتریایی: هر ماده باکتریایی که در تولید مرض سهیم است میتواند توکسین تلقی گردد. توکسینها بدو گروه تقسیم گردیده اند:

اندو توکسین؛ عبارتست از لیپوپولی سکراید (LPS) که یک جزء اصلی جدار خارجی حجرویی باکتریهای گرام منفی بوده و متشکل 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 و عایی منتشر میگردد.

اکزو توکسین عبارت از پروتئینهای اند که توسط باکتری افزاز میگردند و مستقیماً سبب صدمات حجرویی گردیده و اعراض را بار میآورند، بعضی اکزو توکسینها انزایم های باکتریایی هستند (پروتیاز، هیالورونیداز، کوآگولازیزو فبرینو لایزیزها) که در بروز اعراض یک انتان رول مهم دارند. کلستریوم پیرفرانجانس عامل گاز گانگرن لیسیتیتاز را افزاز مینماید که سبب گسیختگی غشای حجرات و از جمله حجرات خون گردیده و هم میتواند کولاجن های نسبتاً مقاوم را هضم نماید. نیورو توکسینها مانند آنهایی که توسط کولسترید یوم بوتولیزم و کولسترید یوم تیتانی تولید میگردند سبب نهي آزاد شدن نیورو ترانسمیترها و در نتیجه ایجاد فلج میگردند.

سوپر انتیژنها نیز توکسینهای باکتریایی هستند که توسط ستافیلوکوک و ستریتوکوکها تولید شده، سبب تنبیه تکثر حجرات T گردیده و در نتیجه سایتوکینهای زیاد تولید و سبب تولید اعراض شاک میگردند. (۱)

## تهاجم معافیتی میکروبهها

موانع اصلی در برابر تهاجم و بقای میکروبهها در عضویت مانعاً نسجی و سیستم معافیتی اند. میکروبهها در طی تکامل خویش و ادار به مبارزه در مقابل معافیت طبیعی و معافیت کسبی گردیده و طریقه های بسیاری را برای مقاومت و تهاجم پیدا کرده اند که این میخانیکیتها در قدرت مولد المرضی میکروبهها رول دارد.

تعدادی از میکرو ارگازمها 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 مییابند. انتشار انتان در بالایی سطوح مرطوب سریع تر بوده، در حالیکه بالایی سطوح خشک همچون جلد، بطنی تر و حتی متوقف بوده میتواند. بسیاری از میکروها از اپیتیل عبور نمیکنند زیرا محل تکثیرشان طبقات سطحی اپیتیل میباشد؛ مثلاً ویروس پپیلومای انسانی (*papillomaviruses*) ولی یکنه عدد دیگر باکتریهای مرضی، فنگسها و کرمها میتوانند مواد منحل کننده افزاینده؛ مانند ستافیلوکوکها و سترپتوکوکها که هیالورونیداز را افزاینده مینمایند و در نتیجه سبب تجزیه مترکس بین حجرات گردیده و توسط آن میتوانند عمیق تر نفوذ کنند. میکروها اولاً از طریق انساجی که کمترین مقاومت را دارند و از طریق جریان خون و لیمف ناحیوی انتشار مییابند؛ مثلاً استافیلوکوکها که در اول یک ابسه جلدی موضعی (*furuncle*) را ایجاد نموده و بعداً به لیمف ادینیت موضعی تبدیل و تا بکتریمیا و حتی کولونایزشن اعضایی که به فاصله دور قرار دارند مانند (قلب، دماغ، کبد، طحال و عظم منجرگشته میتوانند. در بین خون میکرو ارگازمها میتوانند آزادانه و یا در حجره میزبان انتقال نمایند. بعضی ویروسها مانند (پولیو و *HBV*)، بسیاری از بکتریها و فنگسها، یکنه عدد از پروتوزواها مانند تریپانوزوم افریقائی و تمام کرمها بصورت آزاد در پلازما انتقال مینمایند. لوکوسیتها میتوانند هرپس ویروسها، *HIV*، میکوبکتیریا، توکسوپلازماها و لشمانیا را انتقال دهند. پرازیتها میمانند پلازموذیم توسط کریوات سرخ حمل میگرددند. ویروسها همچنان میتوانند با تماس حجره با حجره و حتی توسط رشته های اعصاب انتشار نمایند مانند ویروس سگ دیوانه (*rabies virus*). محرقات میکروبی که از طریق خون بوجود میآیند محرقات 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

مواجهه میسازد و لی در صورتیکه این انتشار پایدار باشد سبب بوجود آمدن ویرمیما، بکتریما و پرازیتیما گردیده و میتواند عواقب خطرناکی داشته باشد، که با اعراض چون: تب، تفریط فشار خون و علامات انتان سیستیمیک بروز نماید. تهاجم کتلوی باکتریها و یا اندوتوکسین شان میتواند به سرعت کشنده باشد.

در مادران حامله عوامل انتانی میتوانند جنین و پلاستتا را منتن نموده و صدماتی را بر جنین در حال تکامل وارد نمایند. این صدمات مشتمل اند بر: ولادت های قبل المیعاد، تولد نوزاد مرده و سوء تشکل در جنین.

## تخنیکه های بخصوص در تشخیص امراض انتانی

بعضی از عوامل انتانی و یا محصولات شان میتوانند مستقیماً با تلوین هیما توکسیلین و ایوزین مشاهده شوند: بطور مثال؛ اجسام انکلوزنی که توسط CMV و هرپس و وروس ساخته میشوند، کلسترهای بکتری که رنگ آبی را بخود میگیرند، از جمله فنگسها؛ (کانیدا و موکورها)، بسیاری از پروتوزواها و تمام کرمها. هر چند که برای دیدن و شناخت بهتر بسیاری از عوامل انتانی باید از تلوین های خصوصی که برای نمایان ساختن عوامل بخصوص ساخته شده اند کار گرفت بطور مثال: تلوین های که ارگانزم را به اساس مشخصات جدار حجروی یا پوشش آن قابل رویت میسازد، (تلوین گرام، اسید فاست، تلوین نقره، میوسیکارمین و تلوین جیمزا) و یا بعد از نشانی نمودن با پروب انتیبادی بخصوص قابل رویت میگردند. (جدول ۹-۱) (۱).

تست تقویت نوکلئیک اسید مانند عکس العمل زنجیری پولیمیراز (PCR)، حالا جزء معاینات روتین در تشخیص گونوریا کلامیدیا، توبرکلوز و انسفالایت بواسطه هرپس میباشد. در بعضی اوقات معاینات مالیکولی نظر به تست های مروج حساس تر 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 تثبیت کلامید یا در حدود ۱۰-۳۰٪ موثر تر نظر به کلچر است. (۹)

جدول ۲-۹: تخنیکهای بخصوص بریای تشخیص عوامل انتانی

اکثر بکتریها	تلوین گرام
برای میکوبکتريا و نوکوردیا	Acid-fast تلوین اسید فاست
فنگس ها، لیژیونیل ( legionellae )، نوموسیستیس	تلوین نقره
فنگسها و آمیب	پیریودیک اسید شیفت
کریپتوکوکها	Mucicarmine موسی کارمین
پرازیتهاي ملاریا، لشمانیا و کامپیلوباکتر	Giemsa تلوین جیمزا
ویروسها و ریکتزیاها	پروبهایی انتیبادی ( Antibody (probes
تمام گروپها	کشت نمودن
ویروسها، بکتریها و ریکتزیاها	(DNA probes) DNA پروبهایی

## عکس العمل های التهابی در مقابل عوامل انتانی

با وجود تفاوت های مالیکولی که در ساختمان میکروبها موجود است، میخانیکیت تولید تغییرات نسجی و پاسخهای مورفولوژیک انساج در مقابل شان محدود است. اکثر پتوزن ها تغییرات قابل شناخت را در سویه میکروسکوپی ارائه میکنند، برعلاوه؛ اشکال هستولوژیک بوجود آمده از پاسخ التهابی، نمایانگر فعل و انفعالاتی است که

بین میکروارگانیزم و میزبان صورت میگیرد. بطور مثال: بکتریای مولد قیح، در میزبان نورمال سبب تجمع قوی لوکوسیتها و در نتیجه، سبب نکروز سریع انساج میگردند در حالیکه در میزبان نوتروپنیک اکزودت لوکوسیتها کم میباشد. مشابه آن میکوبکتریوم توبرکلوزیس در میزبان نورمال سبب تشکل گرانولوما و حضور تعداد اندک میکوباکتریوم میگردد در حالیکه در یک میزبان مصاب به ایدس همین مایکو باکتريا وسیعاً در مکروفاژها تکثیر نموده و آنها را در تشکل گرانولوما ناتوان میسازد. درین جا پنج نمونه عمده هستولوژیک عکس العمل انتانی انساج موجود است (۱)

### ۱- التهاب تقیحی (پولی مورفو نوکلیر)

یک عکس العمل در مقابل تخریبات نسجی حاد است که در فصل دوم توضیح داده شد. مشخصات آن ازدیاد قابلیت نفوذیه او عیه و ارتشاح لوکوسیتها بخصوص نوتروفیلها است. واسطه جذب نوتروفیلها در محل انتان مواد شیمیو تاکتیک است که توسط بکتریای مولد قیح اکثر آگوک های گرام مثبت خارج حجروي و باسیل های گرام منفي آزاد میگردد. تجمع نوتروفیلها سبب تشکل قیح میگردد. اندازه ضایعات حاوی اکزودات از تشکل مایکرو ابسه های اعضاي مختلف در اثر سپسس، الی تشکل کالونیهای آن در سامات قلب و یا مصابیت منتشر تمام لوب ریه در نومونیا متفاوت است. چگونگی تخریبات وارده مربوط محل مصاب شده و نوعیت بکتری میباشد، بطور مثال: نوموکوکها جدار الویولها را تخریب نمیکنند، سبب نومونیاي فصي شده که کاملاً شفا یاب شده میتواند؛ در حالیکه ستافیلوکوک و کلبسیلا باعث تخریب جدار الویول و تشکل ابسه ها شده که بعد از شفا یابی سکار را از خود باقی میگذارند. مثال دیگر: التهاب بکتریایی بلعوم بدون بقایا شفا یاب شده در حالیکه انتان باکتریایی حاد مفاصل اگر تدای نشود در ظرف چند روز میتواند مفصل را تخریب نماید. (۹)

## ۲- التهاب گرانولومایی و مونونوکلیر

این نوع امراض انتانی دارای خصوصیات مورفولوژیک معین یعنی تشکل *Granuloma* میباشد که منظره پتالوژیک مشخص داشته و حتی بعضاً میتوان بدون تجرید عوامل مرضی با مشاهده تغییرات مورفولوژیک آنرا تشخیص نمود. گرانولوما عبارت از کتله نسج گرانولشن میباشد که از حجرات اپیتیلوئید، لمفوسیتها، فبرو بلاستها و بعضاً حجرات عظما بوده و بعضاً او عیه جدیده در حوافی آفت تشکیل میگردد. (۲۲).

التهاب گرانولومایی مشخصاً در مقابل انتانات که تخریب شان مشکل است بوجود میآید (مانند: توبرکلوز، هستو پلازموز و شیسستوزومیازیز) و وصف مهم آن تجمع مکرو فاژهای فعال شده "*epithelioid*" است که در مرکز تجبني (*caseous necrosis*) قرار دارند، این نوع التهاب یک نوع مشخص التهاب با تجمع مونونوکلیر هاست. (۹)

نوعیت مونونوکلیرهای که بصورت متباز در یک ضایعه دیده میشوند مربوط پاسخ معافیتی میزبان میباشد، بطور مثال: عمدتاً پلازما سلها در ضایعات اولیه و یا ثانویه سفلیس دیده میشوند. در حالیکه لمفوسیتها در انتان *HBV* و یا انتانات ویروسی دماغ متباز اند. موجودیت این لمفوسیتها انعکاس دهنده معافیت حجروی در مقابل پتوژن و یا حجره منتن با پتوژن توسط میزبانست. همچنان در مریضانی که پاسخ معافیتی موثر و کافی ندارند مثلاً انتان توبرکلوز در مریضان ایدس درین حالت میکرو باکتریوم او یوم در داخل مکروفاژها تکثر نموده و آنها را مملو از میکرو ارگانیزم میسازند.

## ۳- التهاب سایتوپاتیکی و سایتوپرو لیفیراتیو

این عکس العمل همیشه در مقابل ویروسها بوجود میآید. تغییرات نسجی با نکروز نسجی و ارتشاح حجرات مونونوکلیر مشخص میگرددند پاسخ التهابی ممکن است کم بوده و یا موجود نباشد ولی تشکل 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*) میگردند (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 میگردند، (مانند زخ های تناسلی که توسط ویروس پپیلوماي انسانی بوجود میآید). با آخیره ویروسها حتی میتوانند باعث تغییرات دیسپلاستیک و بوجود آمدن نیو پلازم های خبیث گردند. (۱۲)

#### ۴- التهاب نکروز دهنده

کولوستریدیوم پرفرینجینس (*Clostridium perfringens*) و دیگر ارگانزهای که توکسینهای قوی را افزاز میکنند میتوانند سبب یک نکروز وسیع و شدید نسجی شوند (نکروز گانگرنی) که نکروز نسجی آن نظربه حجرات التهابی متباز تر است. که با ازدست دادن بازوفیلی هسته ای و حفظ حدود حجرویی شباهت به احتشاشا دارند. کولوستریدیوم ها انتانات فرصت طلبی استند که در اثر ترضیضات نافذه و انتانات امعا در میزبان که مصاب نوترو پنیا باشد، داخل نسج عضلی میگردند. مشابه آن در امیبیاز کبدي آمیب ها سبب بوجود آمدن ابرسه ها در کبد میگردند 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 آست.

## ۵- التهاب مزمن و تشکل سکار

معمولاً 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 کبدي گردد که در آن حجابات نسج لیفي متراکم نودول های دوباره ترمیم شده حجرات کبدي را احاطه مینمایند. بعضاً تشکل زیاد نسج سکار سبب تشوش و ظیفوي عضو میگردد بطور مثال؛ فیروز جدار مثانه که توسط تخمهای شیبستوز و میائی تولید میگردد و انقباض پیریکار در پیریکار دیت محدود کننده لیفي توبرکلوزیک (*constrictive fibrous pericarditis*) که در هر دو حالت تشوش و ظیفوي رخ میدهد. (۲)

## مآخذ

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](mailto: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. 692-700 Pages Illustrations Churchill Livingstone.
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. Droge 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 پتالوژي عمومي (General pathology 3rd ed)

( کابل موسسه نشراتي حبيب الله حبيب.

۲۳. جواد، حيات الله 2004, General pathology, 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 and 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.



## بيوگرافي پوهنوال دوکتور زهراء فروغ

نام: زهراء

بنت: عبدالسلام

تخلص: فروغ

محل تولد: ولايت هرات قريه كههستان

تاريخ تولد: ۱۳۴۰

سکونت اصلي: ولايت هرات، شهر هرات

مليت: افغان

حالت مدني: متاهل

تحصيلات:

- فارغ ۱۳۶۲ پوهنتون طبي کابل به درجهء ماستر.
- بکلوريا: ليسه ملکهء جلالی سال فراغت: ۱۳۶۵.
- کورسهاي کوتاه مدت:
- تحصيلات نوین طبي در جاپان مدت یک و نیم ماه از ۲ جولای ۲۰۰۹ الي ۱۴ اگست ۲۰۰۹
- میتودهاي تحصيلات طبي توسط موسسه جايکا ۱۸ - ۱۹ اپریل ۲۰۰۹
- منجمنت توسط موسسه ابن سینا در هرات ۱۲-۱۶ می ۲۰۰۳
- صحت رواني از طریق موسسه ابن سینا در پشاور ۱-۶ اپریل ۲۰۰۳

- فاميلي پلاننگ توسط موسسه INVENT ۴-۱۶ نومبر ۲۰۰۲
- منجمنت توسط موسسه ابن سينا در كابل مدت يک هفته ۱۳۸۲
- جندر توسط موسسه CHA در پشاور پاكستان مدت يک و نيم هفته
- تغذي از طريق كميته سويدن در پشاور ۱۱-۱۶ يسمبر ۲۰۰۰

## مهارتها

### لسان:

دري: تكلم، نوشتن و فهميدن بسيار خوب

پشتو: تكلم خوب، نوشتن خوب و فهميدن بسيار خوب

انگليسي: تكلم خوب، نوشتن خوب و فهميدن بسيار خوب

كمپيوتر:

مايكروسافت ورد، پاور پايينت و اكسل بسيار خوب

سوابق كاري:

۱۳۶۳-۱۳۷۹: استاد مضمون هستولوژي پوهنتون طبي كابل

۱۳۸۰ الي ۱۳۸۱ مسئول صحي ولسوالي شيندند مربوط موسسه CHA (همكاري

كمكهاي انساني)

۱۳۸۱-۱۳۸۲ مسئول صحي ولايت غور مربوط موسسه CHA (همکاري کمکهاي

انساني)

حمل ۱۳۸۲-اسد ۱۳۸۲ ماستر ترينر در موسسه ابن سينا (شهر هرات)

اسد ۱۳۸۲ الي ثور ۱۳۸۳ استاد هستولوژي پوهنتون طبي کابل

ثور ۱۳۸۳-۱۳۹۰ استاد هستوپتالوژي طب هرات

مقالات منتشر شده در نشریات پوهنتون طبي کابل:

۱. مطالعه سايتولوژيک لعاب دهن در صفحهء (۲۲-۱۶) مجموعه مقالات علمي شمارهء (۸) استادان پوهنتون طبي کابل، (تحقيقي).
  ۲. مطالعه سايتوپتالوژيک جن در صفحهء (۶-۱) مجموعه مقالات علمي شمارهء (۱۱) استادان پوهنتون طبي کابل، (علمي تحقيقي).
  ۳. مطالعه سايتوپتالوژيک مايعات پلورا در صفحهء (۴۱-۱۲) افغان طبي مجله شمارهء دوم الي چهارم پوهنتون طبي کابل، (علمي تحقيقي).
  ۴. مطالعه سايتوپتالوژيک (Sputum) در صفحهء (۴۱-۱۲) افغان طبي مجله شمارهء دوم الي چهارم پوهنتون طبي کابل، (علمي تحقيقي).
- مقالات ذيل در مجله انديشه فصلنامهء علمي پژوهشي پوهنتون هرات در دوره پوهندويي به نشر رسیده اند.
۵. (حجرات مادري) ترجمهء مقاله علمي تحقيقي از Pathologic Basis of Disease 7th Ed منتشر شدهء مجلهء انديشه سال چهارم، شمارهء چهارم زمستان ۱۳۸۵ يا شمارهء (۱۶) صفحات ۱۷-۱.
  ۶. (مطالعهء هيما توپتالوژيک انيميا در دوران حاملگي) مجلهء انديشه سال پنجم، شمارهء اول بهار ۱۳۸۶ شمارهء (۱۷) صفحات ۴۶-۳۱ (علمي تحقيقي)
  ۷. (عقامتها) مجلهء انديشه سال پنجم شمارهء دوم و سوم تابستان و خزان ۱۳۸۶ (۱۹-۱۸) صفحات، (۸۸-۶۵) (علمي تحقيقي).

۸. (خونریزی‌های غیر نورمال رحمی) اندیشه طب نشریه پوهنجی طب هرات زمستان ۱۳۸۷ (تحقیقی).
۹. (انتانات مقاربتی) اندیشه طب نشریه پوهنجی طب هرات زمستان ۱۳۸۷ (تحقیقی).
۱۰. آموزش بر اساس پرابلم (علمی تحقیقی)، مجله اندیشه، فصلنامه علمی پژوهشی پوهنتون هرات ۱۳۸۹.

### کتاب تهیه شده:

۱. (رهنمود کارهای عملی هستولوژی برای صنف دوم طب)، برای ترفیع به رتبه پوهنمل (تالیف)
۲. (مطالعه سایتو پتالوژیک سمیرهای واجینال). اثر تحقیقی، برای ترفیع به رتبه پوهندوی نگاشته شده است (علمی تحقیقی)
۳. (پتالوژی عمومی) قابل تدریس در سمستر دوم صنف دوم برای ترفیع به رتبه پوهنوال (تالیف ۱۳۸۸)

نمبر تماس: ۰۷۰۰۲۱۱۷۸۵