

هر يك از این عوامل می تواند منجر به بالغ نشدن گویچه های سرخ گردد. به این ترتیب، آترونی مخاط معده که مثلاً در آنمی پرنیسیوز یا در فقدان معده در نتیجه برداشتن کامل آن با عمل جراحی ایجاد می شود می تواند منجر به بالغ نشدن گویچه ها گردد. همچنین، بیماران مبتلا به اسپروی روده ای Sprue که در آن اسید فولیک، ویتامین B_{۱۲} و سایر ترکیبات گروه ویتامین B بخوبی جذب نمی شوند غالباً دچار بالغ نشدن گویچه های سرخ می گردند. چون در آنمی از بالغ نشدن گویچه ها، مغز استخوان نمی تواند آنقدر به سرعت تکثیر یابد که تعداد کافی گویچه های سرخ تولید کند، گویچه هایی که تشکیل می شوند بزرگتر از طبیعی و به اشکال عجیب و غریب هستند و غشاء شکننده ای دارند. بنابراین، این گویچه ها به آسانی پاره شده و شخص را دچار کمبود تعداد کافی گویچه سرخ می سازند.

آنمی همولیتیک - بسیاری ناهنجاریهای مختلف گویچه های سرخ که بیشترشان ارثی هستند گویچه های سرخ را فوق العاده شکننده می سازند بطوریکه گویچه ها هنگام عبور از مویرگها و بخصوص هنگام عبور از طحال به آسانی پاره می شوند. بنابراین با وجودیکه تعداد گویچه های سرخ تشکیل شده کاملاً طبیعی است، دوران زندگی گویچه سرخ آنقدر کوتاه است که منجر به آنمی شدید می گردد. بعضی از انواع این آنمی عبارتند از: در اسفروسیتوز ارثی Spherocytosis گویچه های سرخ بسیار کوچک بوده و بجای اینکه به شکل صفحات مقعر الطرفین باشند کروی هستند. این گویچه ها نمی توانند فشرده شوند زیرا فاقد ساختمان کیسه ای شکل سست غشاء گویچه های مقعر الطرفین هستند. بنابراین هنگام عبور از مویرگهای کوچک حتی بایک فشار مختصر به آسانی پاره می شوند.

در آنمی داسی شکل Sickle cell که در حدود ۳/۰ درصد سیاه پوستان غرب آفریقا و آمریکا وجود دارد گویچه ها محتوی يك نوع غیر طبیعی هموگلوبین موسوم به هموگلوبین S هستند که بعلت ترکیب غیر طبیعی بخش گلوبین مولکول هموگلوبین ایجاد می شود. هنگامیکه این هموگلوبین در معرض فشارهای کم اکسیژن قرار می گیرد به صورت بلورهای درازی در داخل گویچه سرخ رسوب می کند. این بلورها گویچه را طویل کرده و بجای نمای يك دیسک مقعر الطرفین يك ضاغر داسی شکل به آن می دهند. هموگلوبین رسوب کرده به غشاء گویچه نیز آسیب می رساند بطوریکه گویچه ها فوق العاده شکننده شده و منجر به آنمی شدید می گردند. این قبیل بیماران غالباً وارد يك حلقه معیوب می شوند که در آن فشار پائین اکسیژن در بافتها موجب داسی شدن گویچه ها می شود و این امر نیز به نوبه خود مانعی در برابر گردش خون در بافتها ایجاد کند و فشار اکسیژن را

پائین می‌آورد. به این ترتیب بمجردیکه این روند شروع می‌شود به سرعت پیشرفت کرده و در ظرف چند ساعت منجر به يك کاهش شدید درتوده کل گویچه‌های سرخ خون و غالباً مرگ می‌گردد.

تالاسمی *thalassemia* که آنمی کولی *Cooley* یا آنمی مدیترانه‌ای نیز نامیده

میشود يك نوع دیگر ارثی آنمی همولیتیک است که در آن گویچه‌ها نمی‌توانند مقدار کافی زنجیره‌های پلی‌پپتیدی مورد نیاز برای تشکیل بخش گلوبین از مولکول هموگلوبین را سنتز کنند. بنابراین سنتز هموگلوبین شدیداً تضعیف می‌شود. سیستم خونساز با تولید تعداد عظیمی گویچه‌های سرخ اما با محتوی هموگلوبین اندك و نیز گویچه‌هایی كوچك با غشاء شکننده جواب می‌دهد. در اینجا نیز گویچه‌ها هنگام عبور از بافتها به آسانی پاره می‌شوند.

در اریترو بلاستوز جنینی *erythroblastosis fetalis*، گویچه‌های سرخ **Rh** مثبت جنین مورد حمله آنتی کورهای مادر **Rh** منفی قرار می‌گیرند. این آنتی کورها گویچه‌ها را شکننده کرده و موجب می‌شوند که نوزاد با آنمی شدید به دنیا آید. این موضوع به تفصیل در **Rh** در مورد فاکتور **Rh** خون مورد بحث قرار خواهد گرفت. گاهی همولیز بر اثر واکنشهای انتقال خون (ترانسفوزیون)، مالاریا، واکنش نسبت به بعضی داروها و به صورت يك روند خود ایمنی *autoimmune* بوجود می‌آید.

اثرات آنمی بر روی سیستم گردش خون

ویسکوزیته خون که به تفصیل در فصل ۱۸ مورد بحث قرار خواهد گرفت تقریباً بستگی کامل به غلظت گویچه‌های سرخ خون دارد. ویسکوزیته خون تقریباً سه برابر ویسکوزیته آب است و در آنمی شدید ویسکوزیته خون ممکن است به يك تا يك ونیم برابر ویسکوزیته آب کاهش یابد. کاهش شدید ویسکوزیته، مقاومت در برابر جریان خون را در رگهای محیطی کاهش می‌دهد و لذا مقدار بسیار زیادتری خون نسبت به حال طبیعی به قلب باز می‌گردد. در نتیجه، برون ده قلبی بعلت کاهش ویسکوزیته به دو برابر مقدار طبیعی یا بیشتر افزایش می‌یابد.

علاوه بر آن، هیپوکسی ناشی از کاهش انتقال اکسیژن توسط خون موجب می‌شود که رگهای بافتی گشاد شوند و اجازه دهند که خون بیشتری به طرف قلب باز گردد و برون ده قلبی را باز هم بیشتر افزایش دهد. به این ترتیب یکی از اثرات عمده آنمی، افزایش شدید بار قلب است.

افزایش برون ده قلب در آنمی بسیاری از علائم آنمی را خنثی می‌سازد زیرا اگر چه يك مقدار معین خون فقط مقدار بسیار کمی اکسیژن حمل می‌کند، سرعت جریان

خون ممکن است تا آن حد افزایش یابد که تقریباً مقادیر طبیعی اکسیژن به بافت‌ها برسند. اما هنگامیکه این شخص شروع به انجام فعالیت‌عضلانی کند قلب او قادر به بیرون راندن خون بیشتر از آنچه قبلاً خارج میکرد نخواهد بود. در نتیجه، هنگام فعالیت‌عضلانی که نیاز بافتها به اکسیژن را فوق‌العاده افزایش می‌دهد، هیپوکسی فوق‌العاده شدید بافتی بوجود آمده و غالباً نارسائی قلبی حاد بوجود می‌آید. ایجاد می‌گردد.

پلی‌سیتمی Polycythemia

پلی‌سیتمی ثانویه - درگاه بافتها بعلت کم‌بودن شدید اکسیژن در هوا، یا بعلت حمل نشدن اکسیژن به بافتها مثلاً بر اثر نارسائی قلبی، دچار هیپوکسی شوند اندامهای خونساز بطور اوتوماتیک مقادیر زیادی گویچه‌های سرخ تولید می‌کنند. این حالت موسوم به پلی‌سیتمی ثانویه بوده و تعداد گویچه‌های سرخ بطور شایع تا ۸ تا ۱۰ میلیون در هر میلیمتر مکعب بالا می‌رود.

يك نوع بسیار شایع پلی‌سیتمی ثانویه موسوم به پلی‌سیتمی فیزیولوژیک، در افراد بومی که در ارتفاعات ۴۲۰۰ تا ۵۱۰۰ متری زندگی می‌کنند حادث می‌شود. تعداد گویچه‌های سرخ عموماً ۸ تا ۱۰ میلیون در هر میلیمتر مکعب بوده و این امر با قدرت این افراد برای انجام درجات شدیدی از کار مداوم حتی در این هوای رقیق همراه است.

پلی‌سیتمی حقیقی (اریترمی) - علاوه بر افرادی که پلی‌سیتمی فیزیولوژیک دارند افراد دیگری نیز وجود دارند که دچار حالتی موسوم به پلی‌سیتمی حقیقی vera هستند و در آنها ممکن است تعداد گویچه‌های سرخ به ۸ تا ۹ میلیون در میلیمتر مکعب و هماتوکریت به ۷۰ تا ۸۰ درصد برسد. پلی‌سیتمی حقیقی يك بیماری توموری اندامهائی است که گویچه‌های خون را تولید می‌کنند. همانطور که يك تومور پستان موجب تولید بیش از حد يك نوع خاص از سلولهای پستانی می‌شود، پلی‌سیتمی حقیقی نیز موجب تولید بیش از حد گویچه‌های سرخ می‌گردد. این بیماری معمولاً موجب تولید بیش از حد گویچه‌های سفید و پلاکتها نیز می‌گردد.

در پلی‌سیتمی حقیقی نه فقط هماتوکریت بلکه همچنین حجم کل خون نیز گاهی تا دو برابر طبیعی افزایش می‌یابد. در نتیجه، سراسر سیستم رگی فوق‌العاده محلو از خون می‌شود. علاوه بر آن، مویرگهای زیادی بوسیله خون غلیظ بسته می‌شوند زیرا

ویسکوزیته خون در پلی‌سیتمی حقیقی گاهی از مقدار طبیعی که سه برابر ویسکوزیته آب است به ۱۵ برابر ویسکوزیته آب افزایش می‌یابد.

اثر پلی‌سیتمی بر روی سیستم گردش خون

بعات افزایش شدید ویسکوزیته در پلی‌سیتمی، جریان خون در رگها فوق‌العاده کند است. بر اساس عواملی که بازگشت خون به قلب را تنظیم می‌کنند و در فصل ۲۳ شرح داده شده‌اند آشکار است که افزایش ویسکوزیته تمایل دارد که میزان بازگشت وریدی به قلب را کاهش دهد. از طرف دیگر، حجم خون در پلی‌سیتمی فوق‌العاده افزایش می‌یابد و تمایل دارد که بازگشت وریدی را زیاد کند. عملاً برون ده قلبی در پلی‌سیتمی از مقدار طبیعی زیاد بدور نیست زیرا این دو عامل یکدیگر را کم و بیش خنثی می‌کنند.

به علت آنکه حجم کل خون در پلی‌سیتمی گاهی دوبرابر طبیعی است زمان گردش خون در بدن نیز ممکن است به دوبرابر طبیعی افزایش یابد. بعبارت دیگر، زمان متوسط گردش خون بجای مقدار طبیعی که تقریباً ۶ ثانیه است گاهی به ۱۲۰ ثانیه می‌رسد. به این ترتیب، سرعت جریان خون در هر رگ معین بطور قابل ملاحظه‌ای در پلی‌سیتمی کاهش می‌یابد.

فشار خون شریانی در بیشتر افراد مبتلا به پلی‌سیتمی طبیعی است اگر چه تقریباً در یک سوم این بیماران فشار شریانی بالاتر از طبیعی است. این بدان معنی است که مکانیسمهای تنظیم کننده فشار خون می‌توانند از اثر افزایش ویسکوزیته خون که تمایل دارد مقاومت محیطی را افزایش داده و از این راه فشار شریانی را بالا ببرد جلوگیری کنند. با این وجود، بعد از یک حد معین، این تنظیم‌ها از کار می‌افتند.

رنگ پوست تا حد زیادی بستگی به مقدار خون موجود در شبکه وریدی زیر جلدی دارد. در پلی‌سیتمی حقیقی مقدار خون در این شبکه فوق‌العاده افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، بعلت اینکه خون قبل از ورود به شبکه وریدی به کندی از میان مویرگهای پوست عبور می‌کند، نسبت درصد بیشتری از هموگلوبین نسبت به حال طبیعی، قبل از ورود به شبکه وریدی احیاء می‌شود. رنگ آبی این هموگلوبین احیاء شده رنگ قرمز اکسی هموگلوبین را می‌پوشاند. بنابراین، شخص مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی معمولاً یک قیافه گلگون دارد اما ممکن است گاهی پوستش آبی فام (سیانوزی) شود. در پلی‌سیتمی ثانوی، سیانوز تقریباً همیشه آشکار است زیرا هیپوکسی علت عادی این نوع پلی‌سیتمی را تشکیل می‌دهد.

فصل ۶

مقاومت بدن در برابر عفونت

سیستم رتیکولو آندوتلیال

لکوسیتها و التهاب

بدن بطور دائم در معرض باکتریها بخصوص موجود در دهان ، مجاری تنفسی ، کولون ، غشاءهای مخاطی چشم و حتی مجاری ادراری قرار دارد. بسیاری از این باکتریها در صورتیکه به بافتهای عمقی نفوذ کنند قادر به تولید بیماری هستند . علاوه بر آن ، شخص بطور منقطع در معرض باکتریها و ویروسهای فوق العاده بیماری زای موجود در خارج از بدن قرار دارد که می توانند بیماریهای اختصاصی از قبیل پنومونی (ذات الریه) ، عفونتهای استرپتوکوکی ، و حصبه تولید کنند .

خوشبختانه، بدن ما دارای يك سیستم ویژه برای مبارزه با عوامل عفونی و سمی است. این سیستم از لکوسیتها (نیز موسوم به گویچه های سفید)، سیستم ماکروفاژی بافتی (که غالباً اما به غلط سیستم رتیکولو آندوتلیال نامیده میشود) و بافت لنفوئید تشکیل شده است . این بافتها برای جلوگیری از ایجاد بیماریها به دو روش متفاوت عمل می کنند :

(۱) با انهدام عوامل مهاجم بوسیله روند بیگانه خواری یا فاگوسیتوز و (۲) با تشکیل آنتی کورها و لنفوسیت های حساس شده، که يك یا هر دوی آنها می توانند عامل مهاجم را از بین ببرند. فصل حاضر روش اول و فصل بعدی روش دوم را مورد بحث قرار خواهد داد.

لکوسیتها (گویچه های سفید خون)

لکوسیتها واحدهای متحرك سیستم حفاظتی بدن هستند. لکوسیتها قسمتی درمغز استخوان (گرانولوسیتها، مونوسیتها، و تعداد کمی لنفوسیتها) و قسمتی در بافت لنفاوی (لنفوسیتها و پلاسموسیتها) تشکیل می‌شوند اما بعد از تشکیل، توسط خون به مناطق مختلفی از بدن که باید در آنجا مورد استفاده قرار گیرند حمل می‌شوند. ارزش واقعی گویچه‌های سفید آن است که قسمت اعظم آنها مخصوصاً به نقاط التهاب شدید حمل شده و از این راه یک دفاع سریع و قوی در برابر هر گونه عامل عفونی که ممکن است وجود داشته باشد ایجاد می‌کنند. همانطور که بعداً خواهیم دید گرانولوسیتها و مونوسیتها دارای یک توانایی ویژه برای «جستجو و انهدام» هر گونه عامل مهاجم خارجی هستند.

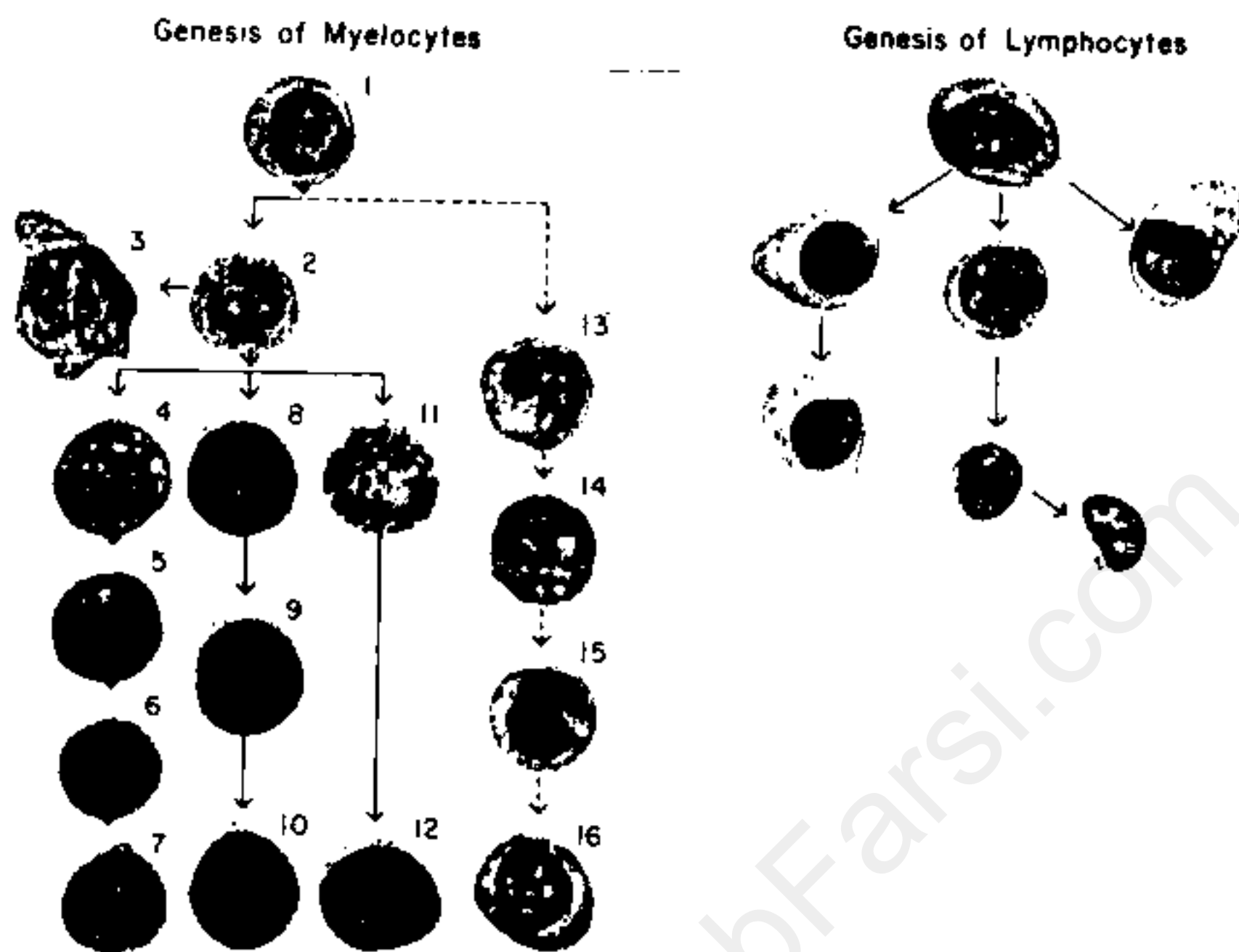
مشخصات عمومی لکوسیتها

انواع گویچه‌های سفید - شش نوع متفاوت گویچه سفید به طور طبیعی در خون یافت می‌شود. این گویچه‌ها عبارتند از نوتروفیل‌های چند هسته‌ای، ائوزینوفیل‌های چند هسته‌ای، بازوفیل‌های چند هسته‌ای، مونوسیتها، لنفوسیتها، و پلاسموسیتها (plasma cells). علاوه بر آن، تعداد زیادی پلاکت (platelet) وجود دارد که تکه‌هایی از یک نوع غشیه گویچه‌های سفید موجود در مغز استخوان به نام مگاکاریوسیت هستند. سه نوع گویچه‌های چند هسته‌ای همانطور در شکل ۱-۶ نشان داده شده دارای نمای دانه‌دار هستند و به این دلیل آنها را گرانولوسیتها می‌نامند.

گرانولوسیتها و مونوسیتها بدن را در برابر ارگانیسمهای مهاجم بوسیله خوردن آنها یعنی باروند فاگوسیتوز، حفاظت می‌کنند. یکی از اعمال لنفوسیتها چسبیدن به ارگانیسمهای مهاجم اختصاصی و انهدام آنهاست. این موضوع بخشی از سیستم ایمنی است که در فصل بعد مورد بحث قرار خواهد گرفت. سرانجام، عمل پلاکتها فعال کردن مکانیسم انعقاد خون است که در فصل ۹ مورد بحث قرار خواهد گرفت. تمام این اعمال انواع مختلف مکانیسمهای حفاظتی هستند.

تعداد انواع مختلف گویچه‌های سفید در خون - انسان بالغ دارای تقریباً ۷۰۰۰ گویچه سفید در هر میلیمتر مکعب خون است. نسبت درصد طبیعی انواع مختلف گویچه‌های سفید تقریباً به قرار زیر است:

نوتروفیل‌های چند هسته‌ای	۶۲/۱ درصد
ائوزینوفیل‌های چند هسته‌ای	۲/۳ درصد
بازوفیل‌های چند هسته‌ای	۰/۴ درصد
مونوسیتها	۵/۳ درصد
لنفوسیتها	۳۰/۱ درصد



شکل ۱-۶- دودمان گویچه‌های سفید خ-ون. سلولهای مختلف سری میلوژن عبارتند از:

- ۱- میوبلاست، ۲- پردمیلوست، ۳- مگاکاریوسیت، ۴- میلویت
- نوتروفیل، ۵- متامیلوسیت نوتروفیل جوان، ۶- متامیلوسیت نوتروفیل نواری،
- ۷- نوتروفیل چند هسته‌ای، ۸- میلوست اتوزینوفیل، ۹- متامیلوسیت اتوزینوفیل،
- ۱۰- اتوزینوفیل چند هسته‌ای، ۱۱- میلویت بازوفیل، ۱۲- بازوفیل چند
- هسته‌ای، ۱۳ تا ۱۶- مراحل تشکیل مونوسیت.

مقدار پلاکتها که فقط تکه‌های سلولی هستند بطور طبیعی حدود ۳۰۰۰۰۰ در هر میلیتر مکتب خون است.

دودمان لکوسیتها

شکل ۱-۶ مراحل تکامل گویچه‌های سفیدخون را نشان می‌دهد. سلولهای چند هسته‌ای و مونوسیتها بطور طبیعی فقط در مغز استخوان ساخته می‌شوند. از طرف دیگر، لنفوسیتها و پلاسموسیتها در اندامینای لنفاوی مختلف شامل غده‌های لنفاوی، طحال، تیموس، لوزها و بافتنای لنفاوی در روده و سایر نقاط تولید می‌شوند.

بعضی از گویچه‌های سفید تشکیل شده در مغز استخوان، مخصوصاً گرانولوسیتها نازمانی که سیستم گردش خون به آنها نیاز پیدا کند در داخل مغز استخوان ذخیره می‌شوند. سبب در هنگام نیاز، عوامل مختلفی که بعداً مورد بحث قرار خواهند گرفت موجب آزاد شدن آنها می‌گردند. در حال طبیعی حدود سه برابر گرانولوسیت بیشتری در مغز استخوان نسبت به گرانولوسیتهای موجود در تمامی خون در گردش، انبار شده است. این مقدار نمودار ذخیره‌ای از گرانولوسیتها برای تأمین نیازهای بدن برای حدود شش روز است.

همانطور که در شکل ۱-۶ نشان داده شده مگاکاریوسیتها نیز در مغز استخوان ساخته شده و بخشی از گروه مولد گویچه‌های سفید در مغز استخوان هستند. این مگاکاریوسیتها در مغز استخوان تکه تکه شده و این تکه‌ها که پلاکت یا ترومبوسیت نامیده می‌شوند وارد جریان خون می‌گردند.

مواد لازم برای تشکیل گویچه‌های سفید - بطور کلی گویچه‌های سفیدخون برای ساخته شدن، عملاً به همان ویتامینها و اسیدهای آمینه لازم برای بیشتر سلولهای دیگر بدن نیاز دارند. مخصوصاً باید دانست که فقدان اسید فولیک که یکی از ترکیبات گروه ویتامین B کمپلکس است علاوه بر جلوگیری از بالغ شدن گویچه‌های سرخ که در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفت، تشکیل گویچه‌های سفید را بدو که می‌کند. همچنین در ضعف شدید، تولید گویچه سفید ممکن است به مقدار زیادی کاهش یابد با وجودیکه این سلولها در یک چنین حالتی بیش از حد عادی مورد نیاز هستند.

دوران زندگی گویچه‌های سفید

دلیل اصلی برای وجود گویچه‌های سفید در خون صرفاً آن است که از مغز استخوان با بافت لنفاوی به مناطقی از بدن که در آنجا مورد نیاز هستند انتقال داده شوند. بنابراین می‌توان انتظار داشت که عمر گویچه‌های سفید در خون باید کوتاه باشد.

عمر گرانولوسیتها پس از آزاد شدن از مغز استخوان بطور طبیعی ۶ تا ۸ ساعت در گردش خون و ۲ تا ۳ روز دیگر در بافتها است. در اوقات عفونت شدید بافتی، این دوران کل زندگی بکرات به چند ساعت کاهش می یابد زیرا در اینحال گرانولوسیتها به سرعت به ناحیه عفونی رفته و ارگانسمهای مهاجم را می خورند و در این جریان خودشان هم از بین می روند.

مونوسیتها نیز قبل از آنکه از طریق غشاءهای مویرگی بداخل بافتها بروند زمان عبور کوتاهی در خون دارند. اما باید دانست که بمجرد ورود بداخل سلولها اندازه شان بسیار بزرگتر شده و بهما کروماتهای بافتی تبدیل میشوند که می توانند برای ماهها یا حتی سالها زنده بمانند مگر اینکه با انجام عمل بیگانه خواری منهدم شوند. این ماکروفاژهای بافتی اساس سیستم ماکروفاژی بافتی را تشکیل می دهد که همانطور که بعداً در این فصل شرح خواهیم داد يك خط اول دفاع را بر ضد عفونت در بافتها تشکیل میدهد.

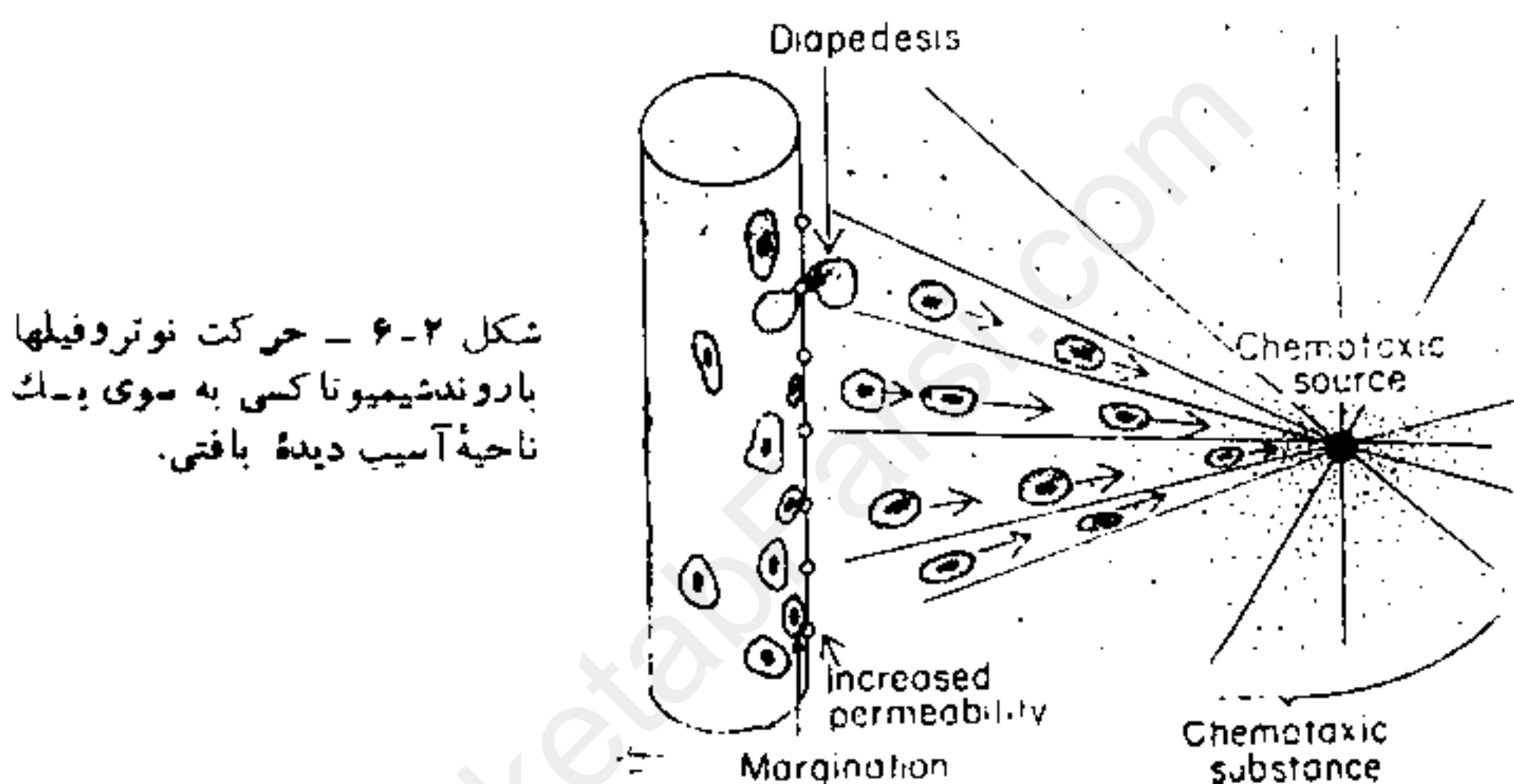
لنفوسیتها همراه با تخلیه منابع از غده های لنفاوی بطور مداوم وارد سیستم گردش خون می شوند. تعداد کل لنفوسیتهایی که در هر ۲۴ ساعت از راه قنات صدري وارد خون می شوند معمولاً چندین برابر تعداد کل لنفوسیتهای موجود در جریان خون در هر زمان معین است. بنابراین مدت زمانی که لنفوسیتها در خون باقی می مانند می بایستی فقط چند ساعت باشد. اما مطالعات با استفاده از لنفوسیتهای رادیواکتیو نشان داده اند که تقریباً کلیه این لنفوسیتها توسط دیapedز وارد بافتها و سپس مجدداً وارد لنف می شوند و بطور مکرر به خون باز می گردند. به این ترتیب يك گردش مداوم لنفوسیتها در بافتها وجود دارد و بسیاری از این سلولها دارای عمری برابر با ۱۰۰ تا ۳۰۰ روز یا در بعضی موارد حتی چندین سال هستند اما این موضوع نیز بسکی به نیاز بافتها به این سلولها دارد. پلاکتها تقریباً هر ۱۰ روز یکبار بطور کامل در خون تعویض میشوند. بعبارت دیگر ۳۰۰،۰۰۰ پلاکت در هر روز برای هر میلیمتر مکعب خون تشکیل می شود.

صفات نوتروفیلها، مونوسیتها و ماکروفاژها

بطور عمده نوتروفیلها و مونوسیتها هستند که به باکتریها، ویروسها و سایر عوامل آسیب رسان مهاجم حمله کرده و آنها را از بین می برند. نوتروفیلها سلولهای بافتی هستند که می توانند حتی در خون در گردش به باکتریها و ویروسها حمله کرده و آنها را از بین ببرند. از طرف دیگر، مونوسیتهای خون سلولهای نابالغی هستند که توانائی بسیار اندکی برای مبارزه با عوامل عفونی دارند. اما باید دانست که بمجرد ورود بداخل بافتها شروع به تورم کرده و بکرات قطر خود را تا پنج برابر یعنی تا ۸۰ میکرون افزایش میدهند بطوریکه میتوان با چشم غیر مسلح آنها را دید. همچنین، تعداد فوق العاده زیادی از لیزوزومها و

میتو کندرینها در سیتوپلاسم بوجود می آیند و به آن ظاهر يك کيسه مملو از گرانول را می- بخشند. در اینحال این سلولها ما کروفاژ نامیده میشوند و توانائی فوق العاده ای برای مبارزه با عوامل بیماری زا دارند.

دیاپدز diapedesis - نوتروفیلها و مونوسیتها می توانند با روند دیاپدز فشرده شده و از منافذ رگهای خونی عبور کنند به این معنی که با وجود اینکه قطر يك منفذ بسیار کوچکتر از جثه گویچه است قسمت کوچکی از گویچه بنوبت از میان منفذ می لغزد و قسمتی که این عمل را انجام میدهد همانطور که در شکل ۲-۶ تصویر شده بطور موقتی به اندازه قطر منفذ تنگ و فشرده میشود.



حرکت آمیبی - همینکه گویچه ها وارد فضاغای بافتی شدند، مخصوصاً لکوسیت های چند هسته ای و تا حدود کمتری لنفوسیت های بزرگ و مونوسیتها توسط حرکت آمیبی که در فصل ۲ شرح داده شد از میان بافت حرکت می کنند. بعضی از گویچه ها می توانند با سرعتی به تندى ۴۰ میکرون در دقیقه در بافت حرکت کنند یعنی می توانند لااقل سه برابر طول خود را در ظرف يك دقیقه پیمایند.

شیمیوتاکسی - تعدادی از مواد شیمیائی مختلف در بافتها موجب می شوند که نوترو- فیلها و ما کروفاژها یا بطرف و یا به دور از منبع ماده شیمیائی بحرکت در آیند. این پدیده موسوم به شیمیوتاکسی است. هنگامیکه بافتی دچار التهاب میشود تعدادی از فرآورده های مختلف می توانند موجب شیمیوتاکسی هم نوتروفیلها و هم ما کروفاژها شده و آنها را بسوی ناحیه ملتهب بحرکت در آورند. این مواد عبارتند از (الف) برخی از سموم باکتریها (ب) فرآورده های تخریبی خود بافتهای ملتهب (ج) چندین فرآورده ناشی از واکنش

«کمپلکس کمپلمان» که در فصل بعد شرح داده خواهد شد (د) چندین فرآورده ناشی از انعقاد پلاسما در ناحیه ملتهب و (ه) مواد دیگر.

همانطور که در شکل ۲-۶ نشان داده شده، شیمیوتا کسی بستگی به يك گرا دیان غلظتی از ماده شیمیوتا كسیك دارد. غلظت در نزدیکی منبع از همه جا بیشتر است و موجب حرکت جهت دار لکوسیتها (منجمله نوتروفیلها، مونوسیتها و نیز سایر گویچه های خون) بسوی ناحیه ملتهب میشود. شیمیوتا کسی تا فاصله صد میکرون از ناحیه ملتهب بسیار مؤثر است. چون تقریباً هیچ نوع ناحیه بافتی بیش از ۳۰ تا ۵۰ میکرون از يك مویرگ فاصله ندارد لذا سیگنال شیمیوتا كسیك میتواند به آسانی گندهای عظیمی از لکوسیتها را از مویرگها بداخل ناحیه ملتهب بکشانند.

چسبیدن به حاشیه و دیابندز لکوسیتها از غشاء مویرگی - برخی از همین فرآورده ها ئی که موجب شیمیوتا کسی می شوند و نیز آنزیمها و فرآورده های تخریبی آزاد شده از بافتهای ملتهب يك اثر مستقیم بر روی مویرگهای موضعی برای چسبیدن به حاشیه یا مارژیناسیون *margination* گویچه های سفید و دیابندز آنها دارند. مارژیناسیون به معنی چسبیدن گویچه های سفید به جدار مویرگ است. حتی در حال عادی نیز گرانولوسیتها و مونوسیتها قسمتی بعلمت جئه بزرگشان و قسمتی بعلمت چسبناك بودن طبیعتشان به جدارهای مویرگی می چسبند. در واقع حدود سد پنجم گرانولوسیتها و سد چهارم مونوسیتها موجود در خون بداین روش در مویرگها از خون جدا میشوند. اما باید دانست که بعد از آنکه فرآورده های التهابی بر روی جدار مویرگها عمل کردند سلولهای آندوتلیال آنها بوبره برای گویچه های سفید چسبناك میشوند و همانطور که در شکل ۲-۶ تصویر شده موجب مارژیناسیون فوق العاده شدید هم گرانولوسیتها و هم مونوسیتها می شوند. همزمان با آن، منافذ مویرگها گشادتر از طبیعی شده و دیابندز سریع سلولها را بداخل بافتهای و لذا شیمیوتا کسی بسوی ناحیه ملتهب را امکان پذیر می سازند.

فاگوسیتوز - مهمترین عمل نوتروفیلها و مونوسیتها فاگوسیتوز یا یبکانه خواری است.

بدیهی است که فاگوسیتها بایستی از نظر موادی که فاگوسیت می کنند دارای قدرت انتخاب باشند زیرا در غیر اینصورت بعضی از تشکیلات خود بدن فاگوسیت خواهند شد. تولید یا عدم تولید فاگوسیتوز مخصوصاً بستگی به سه روش انتخابی دارد. اولاً، هرگاه سطح ذره خشن باشد احتمال فاگوسیتوز افزایش می یابد. ثانیاً، بیشتر مواد طبیعی بدن دارای بارهای الکتریکی سطحی منفی بوده و بنابراین فاگوسیتها را که آنها نیز حامل بارهای سطحی منفی هستند از خود می رانند. از طرف دیگر، بافتهای مرده و ذرات خارجی

غالباً حامل بار مثبت بوده و بنابراین در معرض فاگوسیتوز قرار می گیرند . ثالثاً، بدن دارای وسایل ویژه ای برای شناخت و تشخیص بعضی مواد خارجی خاص دارد. این همان عمل سیستم ایمنی است که در فصل بعد شرح داده خواهد شد. سیستم ایمنی آنتی کورهائی برضد عوامل عفونی نظیر باکتریها تولید می کند. سپس این آنتی کورها به غشاء باکتریها می چسبند و بدینوسیله باکتریها را بویژه نسبت به فاگوسیتوز مستعد میسازند. در این مورد، آنتی کور يك اپسونین opsonin نامیده میشود . بعد از آنکه اپسونین ها به باکتریها چسبندند آنگاه با کمپلمان ترکیب میشوند که بخش دیگری از سیستم ایمنی است که در فصل بعد شرح داده خواهد شد. سپس برخی از اجزاء این کمپلکس کمپلمان ، نوتروفیلها و ماکروفاژها را برای شروع روند فاگوسیتوز فعال میکنند.

فاگوسیتوز توسط نوتروفیلها - نوتروفیلها که وارد بافتها می شوند گویچه های بالغی هستند که می توانند بلافاصله شروع به فاگوسیتوز کنند . نوتروفیل هنگام نزدیک شدن به ذره ای که باید فاگوسیته شود پایهای کاذبی در تمام جهات در اطراف ذره از خود خارج می کند و پایهای کاذب در طرف دیگر ذره به یکدیگر رسیده و جوش می خورند. این امر يك محفظه بسته محتوی ذره فاگوسیته به وجود می آورد. سپس محفظه بداخل حفره سیتوپلاسمی فرو می رود و بخشی از غشاء سلول که ذره فاگوسیته را احاطه کرده از غشاء خارجی سلول مجزا می شود و يك وزیکول فاگوسیتیک شناور در داخل داخل سیتوپلاسم (که فاگوزوم phagosome نیز نامیده میشود) باقی میگذارد.

يك نوتروفیل معمولاً می تواند قبل از آنکه غیر فعال شده و بمیرد ۵ تا ۲۰ باکتری را فاگوسیته کند.

فاگوسیتوز بوسیله ماکروفاژها - ماکروفاژها بیگانه خوارهای بسیار قوی تری از نوتروفیلها بوده و غالباً قادر به فاگوسیته کردن تا صد باکتری هستند. آنها قادرند در مقایسه با نوتروفیلها ذرات بسیار بزرگتر و نیز غالباً به تعداد ۵ بار یا بیشتر در خود جای دهند و می توانند حتی گویچه های سرخ یا انگلهای مالاریا را فاگوسیته کنند در حالی که نوتروفیلها قادر نیستند ذراتی بسیار بزرگتر از باکتریها را فاگوسیته کنند . همچنین ، ماکروفاژها قادرند بافت خراب شده و حتی نوتروفیلهای مرده را فاگوسیته کنند و این يك عمل بسیار مهم است که توسط این سلولها در عفونت مزمن انجام میشود.

هضم آنزیمی ذرات فاگوسیته شده - همینکه يك ذره خارجی فاگوسیته شد نیز وزومها بلافاصله با وزیکول فاگوسیتیک تماس پیدا کرده و غشاء آنها با غشاء وزیکول

جوش می خورد و از این راه آنزیمهای متعدد اسید هیدرولازی لیوزوزومها وارد وزیکول می شوند. بدین ترتیب وزیکول فاگوسیتیک به یک وزیکول گوارشی تبدیل می شود و هضم ذره فاگوسیت شده بلافاصله آغاز می گردد.

هم نوتروفیلها و هم ماکروفاژها دارای تعداد فراوانی لیوزوزوم مسدود از آنزیمهای پروتئولیتیک هستند که مخصوصاً برای هضم باکتریها و مواد پروتئینی خارجی دیگر مناسب هستند. لیوزوزومهای ماکروفاژها همچنین محتوی مقادیر زیاد لیپازها هستند که غشاء لیپیدی ضخیم باکتری سل، باکتری جذام و غیره را هضم می کنند.

علاوه بر آنزیمهای لیوزوزومی که عملاً ذرات فاگوسیت شده را هضم می کنند فاگوسیتها محتوی عوامل کشته باکتریها نیز هستند که باکتریها را قبل از اینکه بتوانند تکثیر پیدا کرده و خود فاگوسیت را از بین ببرند می کشند. بعنوان مثال، نوتروفیلها محتوی وزیکولهای مخصوص آب اکسیژنه هستند که پس از ورود به وزیکول گوارشی، به علت قدرتش در اکسیده کردن مواد آلی باکتریها، یک عمل باکتری کش مخصوصاً قوی اعمال می کند. در واقع، در یک بیماری ارثی نادر که در آن این وزیکولهای آب اکسیژنه در نوتروفیلها وجود ندارد، خارج کردن بعضی از انواع باکتریها از بافتها بقدری ناقص است که عفونت شدید غالباً منجر به مرگ زودرس می گردد.

موضوع بویژه مهم آن است که ماکروفاژها در مقایسه با نوتروفیلها، باکتریها و ویروسها را پس از هضم بصورت قطعات بسیار بزرگتری در می آورند. اهمیت این موضوع آن است که بسیاری از فرآورده های نهائی گوارشی آزاد شده از ماکروفاژها کماکان توانائی خود را برای فعال کردن روند ایمنی حفظ میکنند. بنابراین، ماکروفاژها نقش ویژه ای در ایجاد ایمنی بر ضد ارگاناسمهای خاص بازی میکنند و این عمل در فصل بعد شرح داده خواهد شد.

مرگ نوتروفیلها بر اثر فاگوسیتوز - نوتروفیلها به خوردن و هضم ذرات خارجی ادامه می دهند تا اینکه مواد سمی حاصل از این ذرات و نیز آنزیمهای آزاد شده از لیوزومها بداخل نوتروفیلها خود آنها را می کشد. این امر معمولاً بعد از آنکه نوتروفیلی از ۵ تا ۲۵ باکتری را فاگوسیت کرد انجام میشود. سپس ماکروفاژها شروع به خوردن و هضم نوتروفیلهای مرده می کنند.

ماکروفاژها نیز در جریان فاگوسیت کردن عوامل عفونی بکرات کشته می شوند اما باید دانست که این موضوع همیشه صادق نیست زیرا ماکروفاژ برخلاف نوتروفیل قادر به اخراج فرآورده های باقیمانده از تجزیه ذرات خورده شده است و بنابراین گاهی برای هفته ها، ماه ها یا حتی سالها با انجام عمل خود ادامه میدهد.

سیستم ماکروفاژی بافتی (سیستم رتیکولو آندوتلیال)

در پاراگرافهای بالا ماکروفاژها بطور عمده بعنوان سلولهای متحرکی شرح داده شدند که قادرند در سراسر بافتها حرکت کنند. اما باید دانست که اکثریت عظیمی از مونوسیتها هنگام ورود به بافتها و پس از تبدیل شدن به ماکروفاژها به بافتها می چسبند و برای ماهها یا حتی سالها بحال چسبیده باقی میمانند مگر اینکه از آنها خواسته شود که اعمال حفاظتی ویژه خود را انجام دهند. آنها دارای همان قابلیت ماکروفاژهای متحرك از نظر فاگوسیتیک کردن مقادیر زیاد باکتریها، ویروسها، بافت خراب شده یا سایر ذرات خارجی در بافت هستند. هنگامیکه بطور مناسب تحریک شوند می توانند پیوندهای خود را گسسته و بصورت ماکروفاژهای متحرك در آیند که بدشیمیوناسی و کلیه محرکهای دیگر مربوط به روند التهاب جواب میدهند.

مجموعه ماکروفاژهای متحرك و ماکروفاژهای ثابت بافتی روینهم سیستم رتیکولو-آندوتلیال نامیده میشود. دلیل این نامگذاری آن است که قبلا معتقد بودند که سهم عمده ای از سلولهای آندوتلیال رگهای خونی میتوانند اعمال فاگوسیتی مشابه با اعمال انجام شده توسط سیستم ماکروفاژی را انجام دهند. اما مطالعات اخیر این نظر را رد کرده اند. بنابراین، سیستم رتیکولو آندوتلیال در واقع يك نام گمراه کننده و غلط است. با این وجود، چون این واژه بطور گسترده ای به کار میرود بایستی بدیاد داشت که تقریباً مترادف با سیستم ماکروفاژی بافتی است.

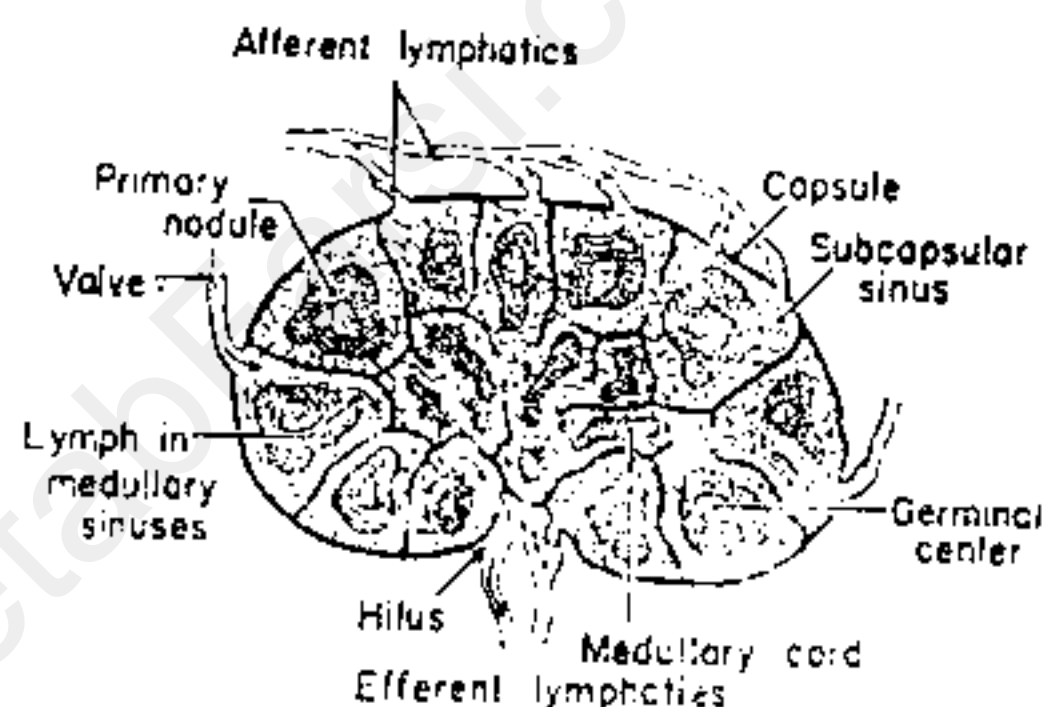
سیستم ماکروفاژی بافتی بعلمت اختلافات محیطی، از نظر ظاهر در بافتهای مختلف تفاوت میکند و لذا تحت نامهای مختلف معروف است: سلولهای کوپفر در کبد، سلولهای رتیکولوم در غده های لنفاوی، طحال و مغز استخوان، ماکروفاژهای حبابچه ای در حبابچه های ریه، هیستوسیت های بافتی، کلاسموسیتها یا ماکروفاژهای ثابت در بافت زیر جلدی، و میکرو گلیا در مغز. در اینجا بطور خلاصه عمل ماکروفاژهای بافتی را در بعضی از نواحی بدن که بویژه در معرض عوامل عفونی قرار دارند شرح میدهم.

ماکروفاژهای بافتی در پوست و بافتهای زیر جلدی (هیستوسیتها) — اگرچه پوست

بطور طبیعی نسبت به عوامل عفونی نفوذناپذیر است این موضوع پس از پاره شدن پوست دیگر صدق نمیکند. هنگامیکه عفونت در بافتهای زیر جلدی شروع شده و التهاب موضعی بوجود می آید ماکروفاژهای بافتی میتوانند در همان محل تقسیم شده و ماکروفاژهای بیشتری تشکیل دهند. سپس آنها اعمال عادی خود یعنی حمله کردن به عوامل عفونی و خوردن آنها را همانطور که قبلا شرح داده شد انجام میدهند.

ماکروفازهای غده‌های لنفاوی - عملیچیک از ذرات جامدی که وارد بافتها می‌شوند نمی‌توانند مستقیماً از راه غشاء مویرگها جذب خون گردند بلکه اگر بطور موضعی در بافتها منهدم نشوند وارد لنف شده و در رگهای لنفاوی بسوی غده‌های لنفاوی که جابجادر مسیر لنفاتیکها قرار گرفته اندسیر می‌کنند. ذرات خارجی در غدد لنفاوی در تورینه‌ای از سینوسها که توسط ماکروفازهای بافتی موسوم به سلولهای رتیکولومی مفروش شده اند بدام میافتند. شکل ۳-۶ تشکیلات عمومی غده لنفاوی را تصویر کرده و نشان می‌دهد که لنف از راه لنفاتیکهای آوران وارد غده شده و از میان سینوسهای مرکزی می‌گذرد و سرانجام از راه ناف غده خارج شده و به لنفاتیکهای وایران یا برنده می‌ریزد. تعداد زیادی از ماکروفازهای بافتی سینوسها را مفروش می‌کنند و در صورتیکه هر نوع ذره‌ای وارد سینوسها شود این سلولها آن را فاگوسیت کرده و از انتشار عمومی آن در سراسر بدن جلوگیری می‌کنند.

شکل ۳-۶ دیاکرام عملی یک غده لنفاوی

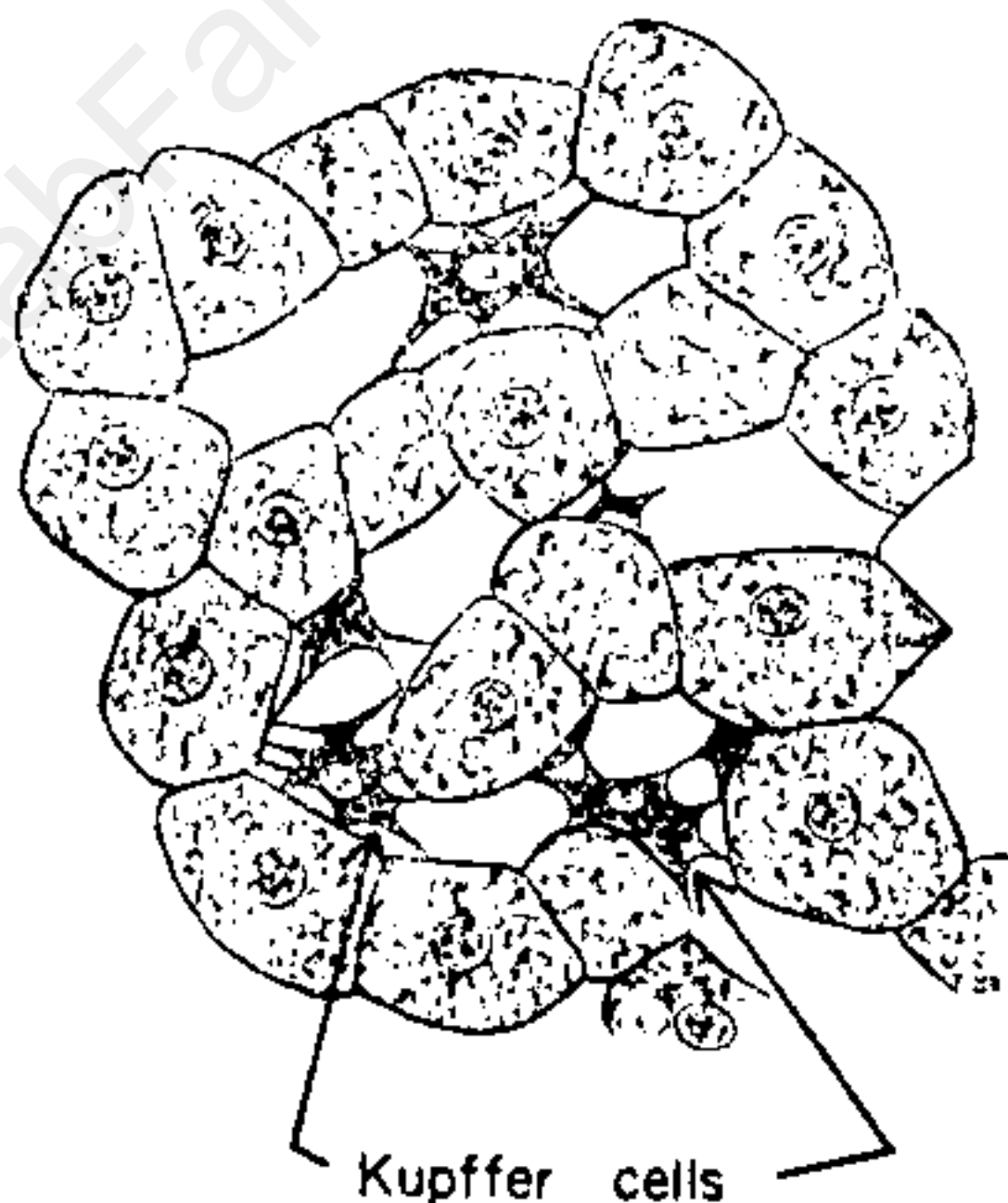


ماکروفازهای جابجهای - راه ورودی دیگری که ارگانیسهای مهاجم غالباً از آن راه وارد بدن می‌شوند دستگاه تنفس است. خوشبختانه تعداد زیادی ماکروفازهای بافتی بعنوان عناصر اصلی در جدار جابجها وجود دارند و این ماکروفازها می‌توانند ذراتی را که در جابجها گیر می‌کنند فاگوسیت کنند. هرگاه این ذرات قابل هضم باشند ماکروفازها می‌توانند آنها را نیز هضم کرده و محصولات هضمی را بداخل لنف تخلیه کنند. اگر ذره قابل هضم نباشد ماکروفازها غالباً کپسولی متشکل از سلولهای غول آسا giant-cell capsule در اطراف ذره تشکیل می‌دهند و این کپسول تازمانیکه این ذرات به آهستگی تجزیه شوند باقی میمانند. این قبیل کپسولها بکرات در اطراف باسیلهای سل، ذرات گرد و غبار سیلیس، و حتی ذرات کربن تشکیل میشوند.

ماکروفازهای بافتی (سلولهای کوپفر) در سینوسهای کبدی - راه مورد علاقه دیگری که باکتریها از آن راه به بدن هجوم می‌برند دستگاه گوارش است. تعداد زیادی از باکتریها بطور

مداوم از راه مخاط دستگاه گوارش وارد ورید باب می‌شوند. اما این خون قبل از آنکه وارد گردش عمومی شود باید از میان سینوسهای کبدی بگذرد. این سینوسها توسط ماکروفاژهای بافتی موسوم به سلولهای کوپفر که در شکل ۴-۶ نشان داده شده‌اند مفروش می‌گردند. این سلولها يك سیستم چنان مؤثری برای فیلتراسیون ذرات جامد تشکیل می‌دهند که تقریباً هیچک از باکتریهای جذب شده از دستگاه گوارش موفق نمی‌شود از خون ورید باب وارد گردش خون عمومی گردد. در واقع فیلمهای سینمائی که از عمل فاگوسیتوز توسط سلولهای کوپفر تهیه شده‌اند فاگوسیتوز يك باکتری را در کمتر از يك صدم ثانیه نشان داده‌اند.

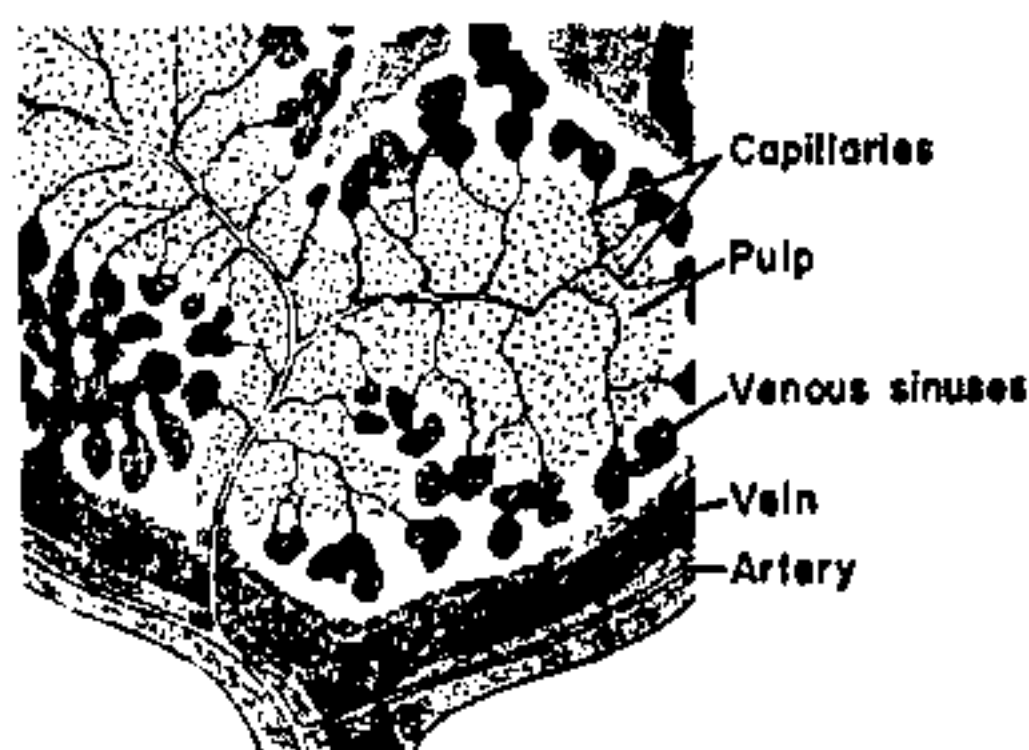
ماکروفاژهای طحال و مغز استخوان - هرگاه يك ارگانيسم مهاجم موفق شود وارد گردش عمومی گردد، هنوز خطوط دفاعی دیگری توسط سیستم رتيكولوآندوتلیال و مخصوصاً توسط سلولهای رتيكولوآندوتلیال طحال و مغز استخوان در برابر آن وجود دارد. در هر دوی این بافتها، ماکروفاژها بوسیله تورینه‌های این دو اندام به دام می‌افتند و هنگامی که ذرات خارجی با آنها تماس پیدا می‌کنند، فاگوسیته می‌شوند.



شکل ۴-۶ - سلولهای ک.ویفر ک.ه
سینوزوئیدهای کبدی را مفروش کرده
فاگوسیتوز ذرات مرکب را نشان می‌دهند.

طحال شیه شده‌های لنفاوی است با این تفاوت که خون بجای لنف از میان توده طحال عبور می‌کند. شکل ۵-۶ ساختمان عمومی طحال را تصویر کرده و يك قطعه كوچك محیطی طحال را نشان می‌دهد. توجه کنید که يك شریان كوچك از کپسول طحال بداخل پورت

طحال نفوذ کرده و به مویرگهای کوچک ختم می شود. مویرگها فوق العاده متخلخل بوده و به تعداد زیادی از گویچه های درست خون اجازه می دهند که از مویرگها وارد طنابهای پولپ قرمز طحال شوند. سپس این سلولها بتدریج از میان توده بافت طنابها عبور کرده



شکل ۵-۶- تشکیلات عملی طحال

و سرانجام از راه جدار آندوتلیال سینوسهای وریدی به گردش خون باز می گردند. طنابهای پولپ قرمز مملو از ماکروفاژها هستند و علاوه بر آن، سینوسهای وریدی نیز توسط ماکروفاژها مفروش شده اند. این عبور غیرعادی خون از میان طنابهای پولپ قرمز طحال یک وسیله استثنائی برای فاگوسیتوز بقایای ناخواسته در خون و بخصوص گویچه های سرخ پیر و غیرطبیعی بوجود می آورد. طحال همچنین یک اندام مهم برای خارج کردن پلاکتهای غیرطبیعی، انگلهای خونی، و هر نوع باکتری که موفق به ورود به خون گردش عمومی شده باشد بوسیله فاگوسیتوز است.

التهاب و عمل نوتروفیلها و ماکروفاژها روند التهاب

التهاب inflammation مجموعه ای از تغییرات پشت سرهم در بافتها در جواب به آسیب است. هنگامیکه آسیب بافتی بوجود می آید علت آن چه باکتریها، ضربه، مواد شیمیائی، گرما یا هر پدیده دیگری باشد، مقادیر زیادی هیستامین، برادی کینین، سرو-تونین و مواد دیگر از بافتهای آسیب دیده بداخل مایعات اطراف آزاد میگردد. این مواد و بویژه هیستامین میزان جریان خون موضعی و نیز نفوذ پذیری مویرگها را افزایش داده و به مقادیر زیادی مایع و پروتئین، منجمله فیبرینوژن، اجازه می دهد تا بداخل بافتها نشت کنند. در نتیجه، خیز خارج سلولی موضعی بوجود آمده و هم مایع خارج سلولی و هم مایع لنفاتیک بعلت اثر انعقادی ترشحات بافتی بر روی فیبرینوژن نشت شده، منعقد می گردند. باین ترتیب خیز سخت و سفت در فضاها و اطراف سلولهای آسیب دیده بوجود می آید.

اثر مجزاکنده التهاب - آشکار است که یکی از اولین نتایج التهاب، مجزا کردن ناحیه آسیب دیده از باقیمانده بافتها است. فضاهای بافتی و لئفاتیکها در ناحیه ملتهب توسط نخته‌های فیبرینوژن مسدود می‌شوند و لذا مایع به سختی در این فضاها جریان می‌یابد. بنابراین، مجزا کردن ناحیه آسیب دیده، انتشار باکتریها یا محصولات سمی را به تأخیر می‌اندازد.

شدت روند التهابی معمولاً متناسب با میزان آسیب بافتی است. به عنوان مثال، استافیلوکوکهای که بافتها را مورد تهاجم قرار می‌دهند سمهای سلولی فوق العاده کشنده‌ای آزاد می‌کنند. در نتیجه، روند التهاب به سرعت و در واقع بسیار سریعتر از آنکه خود استافیلوکوکها بتوانند تکثیر و انتشار یابند برقرار می‌شود. بنابراین عفونت استافیلوکوکی بطور مشخصی به سرعت مجزای می‌شود. از طرف دیگر، استرپتوکوکها موجب چنین تخریب شدید موضعی بافتها نمی‌شوند. بنابراین روند مجزا کردن در حالیکه استرپتوکوکها تولید مثل کرده و مهاجرت می‌کنند به آهستگی برقرار می‌شود. در نتیجه، استرپتوکوکها در مقایسه با استافیلوکوکها تمایل بسیار زیادی به انتشار در سراسر بدن و تولید مرگ‌دارند با وجودیکه استافیلوکوکها برای بافتها بسیار مخربتر هستند.

جواب ماکروفاژها و نوتروفیلها به التهاب

بزودی بعد از شروع التهاب، ناحیه ملتهب تحت هجوم هم نوتروفیلها و هم ماکروفاژها قرار می‌گیرد و اینها شروع به عمل نظافتی خود برای خلاص کردن بافتها از عوامل عفونی یا سمی می‌کنند. اما باید دانست که جوابهای نوتروفیلها و ماکروفاژها طی چندین مرحله مختلف با انجام می‌رسد.

ماکروفاژهای بافتی به عنوان اولین خط دفاعی - ماکروفاژهایی که از قبل در بافتها وجود دارند، چه هیستیوسیتها در بافتهای زیرجلدی، چه ماکروفاژهای حبابچه‌ای در ریه‌ها، چه میکروگلیا در مغز، و غیره باشند بلافاصله اعمال فاگوسیتی خود را شروع می‌کنند. بنابراین، آنها نخستین خط دفاعی بر ضد عفونت در جریان ساعت اول هستند. اما باید دانست که تعداد آنها غالباً خیلی زیاد نیست.

نوتروفیلی و تهاجم نوتروفیلها به ناحیه ملتهب - خط دوم دفاعی - واژه نوتروفیلی بمعنی افزایش تعداد نوتروفیلها در خون است. واژه لکوسیتوز نیز غالباً بهمان مفهوم استعمال میشود اگر چه این واژه بمعنی افزایش تعداد کلیه گویچه‌های سفید صرف نظر از نوع آنهاست.

در طی چند ساعت بعد از شروع التهاب حاد، تعداد نوتروفیلها در خون گاهی تا چهار یا ۵ برابر افزایش یافته و به ۱۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ در هر میلیمتر مکعب میرسد. این حالت

ناشی از مجموعه‌ای از مواد شیمیایی است که از بافت‌های ملتهب آزاد شده و رویهم‌فاکتور مولد لکوسیتوز *leucocytosis-inducing factor* نامیده میشوند. این فاکتور از بافت ملتهب بدخل خون انتشار یافته و به مغز استخوان حمل می‌شود. معتقدند که این فاکتور در آنجا سینوزوئیدهای وریدی مغز استخوان را گشاد کرده و باین ترتیب موجب آزاد شدن تعداد زیادی لکوسیت و بویژه نوتروفیل میشود که از قبل در این سینوزوئیدهای وریدی انبار شده‌اند. باین روش تعداد بسیار زیادی نوتروفیل تقریباً بلافاصله از منبع ذخیره مغز استخوان بدخون در گردش انتقال می‌یابد.

حرکت نوتروفیلها بطرف ناحیه التهاب - فرآورده‌های حاصل از بافت‌های ملتهب همچنین موجب حرکت نوتروفیلها از گردش خون بدخل ناحیه ملتهب می‌شوند و این عمل را به سه طریق بانجام میرسانند:

اولاً. به جدار مویرگها آسیب رسانیده و از این راه موجب چسبیدن نوتروفیلها به جدار مویرگها میشوند. این همان روند مارژیناسیون است که در شکل ۲-۶ نشان داده شد.

ثانیاً. نفوذپذیری مویرگها و ونولهای کوچک را شدیداً افزایش میدهند و این امر عبور نوتروفیلها بدروش دیواره را بدخل فضاها بافتی امکانپذیر می‌سازد.

ثالثاً. پدیده‌ای به نام شیمیوتاکسی نیز وجود دارد که موجب مهاجرت نوتروفیلها بسوی بافت‌های آسیب دیده میشود. علت این امر فرآورده‌های باکتریایی یا سلولی، فاکتورهای حاصل از لخته شدن، فرآورده‌های واکنش آنتی کور-آنتی ژن، و پاره‌ای از اجزاء کمپلمان است که در فصل بعد شرح داده خواهد شد.

بداین ترتیب در ظرف چندین ساعت بعد از شروع آسیب بافتی، آن ناحیه مملو از نوتروفیلها می‌شود. چسبون نوتروفیلها سلولهای بالغ هستند لذا آمادگی دارند که بلافاصله اعمال نظامی خود را برای خارج کردن مواد خارجی از بافت‌های ملتهب شروع کنند.

افزایش تولید نوتروفیلها توسط مغز استخوان - فاکتور محرك پرگنده‌ای - التهاب نه فقط موجب آزاد شدن لکوسیتها از منبع ذخیره در مغز استخوان می‌شود بلکه موجب افزایش میزان تولید لکوسیتها نیز میگردد. بنظر می‌رسد که تعدادی فاکتورهای مختلف موجب این عمل میشوند. فاکتوری که مجزا شده و خواص آن مشخص گشته، فاکتور محرك پرگنده‌ای *colony-stimulating factor* نامیده میشود زیرا موجب تکثیر پرگنده‌ها یا کلنی‌های لکوسیتی در کشت بافتی و نیز موجب افزایش تولید لکوسیتها در مغز استخوان میشود. فاکتور محرك پرگنده‌ای يك گلیکوپروتئین با وزن مولکولی حدود ۴۵۰۰۰ بوده و بطور عمده توسط ماکروفاژها در بافت‌های ملتهب احتمالاً در جواب به سموم باکتریها،

فرآورده‌های درهم شکستن نوتروفیلها و سایر فرآورده‌های بافتهای ملتهب تولید میشود. فاکتور محرک پرکنندای بمجرد آزاد شدن از ماکروفاژها بلافاصله بر روی تمام انواع سلولهای مادر گویچه‌های سفید در مغز استخوان عمل کرده و موجب تقسیم سریع سلولهای مادر گرانولوسیت‌ساز، میلو بلاستها، پرو میلو بلاستها، و میلو سیتها می‌شود. اگرچه زمان لازم برای تولید گویچه‌های سفید خون از سلولهای مادر گرانولوسیت‌ساز متعین تا آزاد شدن نهائی بدرون خون بطور طبیعی حدود ۱۴ روز است، این روند در جریان التهاب میتواند تا کمتر از نصف این مدت تسریع شود. باین ترتیب، تحریک افزایش تولید گرانولوسیتها برای حفظ سطح بالائی از نوتروفیلی برای روزها، هفته‌ها یا حتی ماه‌ها مهم است اما برای مراحل اولیه نوتروفیلی اهمیتی ندارد.

تکثیر ماکروفاژها و جواب مونوسیتها - خط سوم دفاعی - اگرچه خطوط اول و دوم دفاعی در عفونت بافتی عبارتند از ماکروفاژهای بافتی موجود از قبل، و تولید و حرکت سریع نوتروفیلها بداخل ناحیه ملتهب، اما یک خط سوم دفاعی نیز وجود دارد که افزایش آهسته اما طولانی تعداد ماکروفاژها است. این افزایش قسمتی ناشی از تولید مثل ماکروفاژهای بافتی که از قبل وجود دارند اما همچنین ناشی از مهاجرت تعداد زیاد مونوسیتها بداخل ناحیه ملتهب است. اگرچه مونوسیتها هنوز سلولهای نابالغ بوده و هنگامیکه برای بار نخست وارد بافتها میشوند توانائی بیگانه‌خواری ندارند اما در طی ۸ تا ۱۲ ساعت بطور بارزی متورم شده و مقادیر فوق‌العاده افزایش یافته‌ای از لیزوزومهای سیتوپلاسمی تشکیل میدهند و افزایش حرکات آمیبی شکل از خود نشان میدهند و به روش شیمیوتاکسی بسوی بافتهای ملتهب بحرکت درمی‌آیند.

در مرحله بعدی، سرعت تولید مونوسیتها توسط مغز استخوان نیز افزایش می‌یابد که احتمالاً قسمتی ناشی از تحریک توسط فاکتور محرک پرکنندای است اما بنظر می‌رسد که فاکتورهای هنوز مشخص نشده‌ای نیز وجود داشته باشند چون در عفونت مزمن درازمدت یک افزایش پیشرونده در تولید مونوسیتها وجود دارد که بدینوسیله نسبت ماکروفاژها به نوتروفیلها را در بافتها افزایش میدهد. بنابراین، دفاع مزمن درازمدت برضد عفونت بطور عمده یک جواب ماکروفاژی است تا یک جواب نوتروفیلی.

همانطور که قبلاً خاطر نشان شده، ماکروفاژها می‌توانند باکتریهای بیشتر و ذرات بسیار بزرگتری منجمله حتی نوتروفیلها و مقادیر زیاد بافتهای مرده را فاگوسیت کنند. همچنین، ماکروفاژها نقش مهمی در شروع کردن تولید آنتی کورها دارند که در فصل بعد شرح خواهیم داد.

تشکیل چرك - هنگامیکه نوتروفیلها و ماکروفاژها مقادیر زیاد باکتریها و بافتهای نکروتیک را نوسیده می کنند خود سرانجام می گیرند. بعد از چندین روز، غالباً حفره ای در بافتهای متشرب محتوی نسبتهای مختلف بافت نکروتیک، نوتروفیلهای مرده و ماکروفاژهای مرده بوجود می آید. يك چنین مخلوطی معمولاً چرك pus نامیده می شود. در حال عادی تشکیل چرك آنقدر ادامه می یابد تا عفونت از بین برود. گاهی حفره چركی راه خود را به سوی سطح پوست یا بدخل يك حفره داخلی بدن می گشاید و از این راه خود را تخلیه می کند. در سایر اوقات حفره چركی حتی بعد از آنکه تخریب بافتی قطع شد بطور بسته باقی می ماند. در این حال، سائلهای مرده و بافت نکروتیک موجود در چرك، به تدریج در طی چندین روز اوتولیز شده و محصولات حاصل از اوتولیز معمولاً بدخل بافتهای اطراف جذب می شوند تا اینکه قسمت اعظم علائم آسیب بافتی از بین برود.

نوتروفیلی ناشی از حالات دیگری بغیر از التهاب

تقریباً هر عاملی که موجب درجه ای از تخریب بافتی شود نوتروفیلی ایجاد خواهد کرد. به عنوان مثال، اشخاصی که بر اثر سرطان ضعیف شده اند افزایش در تعداد نوتروفیلها از مقدار طبیعی ۴۵۰۰ عدد در هر میلیمتر مکعب به ۱۵،۰۰۰ یا بیشتر نشان می دهند. حتی خستگی شدید می تواند موجب نوتروفیلی شود. خونروی حاد، مسمومیت، عملهای جراحی، خونرویه های بسیار مختصر بدخل حفره صفاقی، و تزریق پروتئین خارجی به بدن همگی سبب افزایش قابل ملاحظه ای در تعداد نوتروفیلهای موجود در گردش خون می شوند. بطور خلاصه، نوتروفیلی بر اثر تقریباً هر گونه روند آسیب رساننده بافتی در بدن بوجود می آید چه این روند با التهاب توأم باشد یا نباشد.

به عنوان مثال، نوتروفیلی یکی از علائم تشخیصی خاص ترومبوز کورونر است. احتمالاً هنگامیکه رگهای کورونر مسدود می شوند عضله ایسکمیک قلب شروع به نکروز می کند و مواد حاصل از تخریب آن بدخل خون آزاد می شوند و آزاد شدن نوتروفیلها از مغز استخوان را تسریع می کنند.

نوتروفیلی فیزیولوژیک - تعداد نوتروفیلهای موجود در سیستم گردش خون می تواند بعد از يك دقیقه فعالیت عضلانی فوق العاده شدید یا بعد از تزریق نوراپینفرین تا دو برابر طبیعی افزایش یابد. این موضوع را می توان به ترتیب زیر توجیه کرد: هنگامیکه جریان خون در بافتها کند است تعداد زیادی از گویچه های سفید و مخصوصاً نوتروفیلها به جدار مویرگها می چسبند (روند موسوم به مارژیناسیون) و بنابراین در گردش عادی خون شرکت نمی کنند. فعالیت عضلانی شدید یا تحریک گردش خون بوسیله نوراپینفرین که موجب جریان سریع خون در تقریباً تمام مویرگها می گردد می تواند لکوسیتها را بحرکت درآورد.

تقریباً نیم ساعت بعد از آنکه نوتروفیلی فیزیولوژیک بر اثر فعالیت عضلانی یا هر محرك دیگری بوجود آمد، تعداد لکوسیتها در خون معمولاً به حد طبیعی باز می گردد زیرا قسمت اعظم لکوسیتها مجدداً در مویرگها از گردش خون جدا می شوند.

ائوزینوفیلها

ائوزینوفیلها به طور طبیعی ۱ تا ۴ درصد تمام لکوسیتها را تشکیل می دهند. ائوزینوفیلها فاگوسیت های ضعیفی بوده و شیمیوتاکسی نیز نشان می دهند اما در مقایسه با نوتروفیلها مشکوک به نظر می رسد که ائوزینوفیلها اهمیت قابل ملاحظه ای در حفاظت بدن در برابر انواع عادی عفونتها داشته باشند.

ائوزینوفیلها به تعداد زیاد بعد از تزریق پروتئینهای خارجی وارد خون می شوند. علاوه بر آن، ائوزینوفیلهای متعددی در مخاط روده و در بافتهای ریه که پروتئینهای خارجی بطور طبیعی از این نقاط وارد بدن می شوند وجود دارند. پیشنهاد شده که عمل این ائوزینوفیلها از سمیت انداختن پروتئینها قبل از آن است که بتوانند موجب آسیب در بدن گردند.

ائوزینوفیلها همچنین بداخل لخته های خون مهاجرت کرده و در آنجا احتمالاً ماده پروفیبرینولیزین را آزاد می کنند. سپس این ماده فعال شده و فیبرینولیزین را تشکیل می دهد که آنزیمی است که فیبرین را هضم می کند و این موضوع در فصل ۹ مورد بحث قرار خواهد گرفت. بنابراین ائوزینوفیلها احتمالاً برای حل کردن لخته های کهنه اهمیت دارند.

ائوزینوفیلها تمایل طبیعی ویژه ای برای تجمع در محل واکنشهای آنتی ژن - آنتی کور در بافتهای دارند و همچنین دارای يك توانائی ویژه برای فاگوسیته کردن و هضم کمپلکس آنتی ژن - آنتی کور بعد از آنکه روند ایمنی عمل خود را با انجام رسانده باشند. این موضوع بویژه هنگامیکه کمپلکس رسوب میکند صادق است. همچنین، تعداد کل ائوزینوفیلها در گردش خون در جریان واکنشهای آلرژیک شدیداً افزایش می یابد احتمالاً به این علت که واکنشهای بافتی فرآورده هائی آزاد میکنند که بویژه تولید ائوزینوفیلها توسط مغز استخوان را افزایش میدهد.

تعداد زیادی ائوزینوفیل نیز هنگامیکه التهاب در مراحل آخر از بین رفتن است بکرات وارد نواحی ملتهب میشود. معتقدند که این ائوزینوفیلها قسمت زیادی از مواد خراب باقیمانده را تمیز میکنند و بویژه هیستامین، برادی کینین، سروتونین و سایر فرآورده های بافتهای ملتهب را خارج می سازند. در واقع همین مواد هستند که قدرت ویژه ای در ایجاد شیمیوتاکسی ائوزینوفیلها بطرف ناحیه ملتهب دارند.

احتمالا شایعترین علت تعداد فوق العاده زیاد ائوزینوفیلها در خون، عفونت بوسینه انگلیاست. در بیماری موسوم به تریشبنوز trichinosis که ناشی از هجوم انگل تریشبنلا (کرم خوک) بعد از خوردن گوشت خوک خام به داخل عضلات است نسبت در صد ائوزینوفیلهای موجود در خون در گردش ممکن است به ۲۵ تا ۵۰ درصد تمام لکوسیتها برسد. روشی که توسط آن عفونتهای انگلی موجب افزایش ائوزینوفیلها می شوند معلوم نیست. در صورتیکه عمل ائوزینوفیلها از سمیت انداختن پروتئینها باشد تصور میشود که پروتئینهای انگلی يك منشاء پایدار تحریك ائوزینوفیلها باشند.

بازوفیلها

بازوفیلهای موجود در گردش خون بسیار شبیه ماستوسیتهای بسیار بزرگی هستند که بلافاصله در خارج تعداد زیادی از مویرگها در بدن فرار گرفته اند. این سلولها هپارین بداخل خون آزاد می کنند. هپارین ماده ای است که می تواند از انعقاد خون جلوگیری کند و همچنین می تواند خروج ذرات چربی از خون را متعاقب يك غذای چرب تسریع کند. بنابراین احتمال دارد که بازوفیلهای موجود در گردش خون نیز اعمال مشابهی را در جریان خون انجام می دهند و حتی این احتمال نیز وجود دارد که خون فقط بازوفیلها را به بافتها حمل می کند و بازوفیلها به ماستوسیتها تبدیل شده و عمل آزاد کردن هپارین را انجام می دهند.

ماستوسیتها و بازوفیلها، هیستامین و مقادیر کمتری برادی کینین و سروتونین نیز آزاد میکنند. در واقع ماستوسیتها هستند که در بافتهای ملتهب بطور عمده این مواد را در جریان التهاب آزاد میکنند.

ماستوسیتها و بازوفیلها نقش بسیار مهمی در بعضی از انواع واکنشهای آلرژیک بازی میکنند زیرا نوع آنتی کوری که موجب واکنشهای آلرژیک میشود، یعنی نوع Ig E (فصل ۷) دارای يك تمایل طبیعی اختصاصی برای چسبیدن به ماستوسیتها و بازوفیلها است. سپس هنگامیکه آنتی ژن اختصاصی با آنتی کور وارد واکنش می شود چسبیدن آنتی ژن به آنتی کور موجب میشود که ماستوسیت یا بازوفیل پاره شده و مقادیر فوق العاده زیادی هیستامین، برادی کینین و سروتونین و تعدادی از آنزیمهای لیزوزومی آزاد کنند. این مواد بنوبه خود موجب واکنشهای موضعی عروقی و بافتی میشوند که منجر به بروز تظاهرات آلرژیک میگرددند. این اثرات با تفصیل بیشتر در فصل بعد شرح داده خواهند شد.

آگرانولوسیتوز

يك حالت بالینی موسوم به «آگرانولوسیتوز» به ندرت دیده می شود که در آن مغز

استخوان تولید نوترفیلها را متوقف می‌سازد و بدن را در برابر باکتریها و سایر عواملی که ممکن است به بدن حمله کنند بدون دفاع باقی می‌گذارد.

عملاً بدن انسان بطور سمبیوز با تعداد زیادی از باکتریها زندگی می‌کند زیرا مخاطهای بدن بطور دائمی در معرض تعداد زیادی باکتری قرار دارند. دهان تقریباً همیشه محتوی انواع باکتریهای اسپیروئتی، دوکی شکل، پنوموکوکی، واستریپتوکوکی است و همچنین باکتریها تا حدود کمتری در مجاری تنفسی وجود دارند. دستگاه گوارشی بخصوص مملو از باسیلهای کولونی است. علاوه بر آن، می‌توان تقریباً همیشه باکتریها را در چشم، میزنای یا اورترا، و منبیل یا واژن پیدا کرد. بنابراین هرگونه کاهش در تعداد نوترفیلها بلافاصله به باکتریهایی که در بدن وجود دارند اجازه می‌دهد که به بافتها حمله کنند. در ظرف دو روز پس از آنکه مغز استخوان تولید گویچه‌های سفید را متوقف کرد، ممکن است قرصه‌هایی ulcer در دهان و کولون ظاهر شود و یا شخص ممکن است دچار نوعی عفونت شدید تنفسی گردد. سپس باکتریها از راه قرصه‌ها به سرعت به بافتهای اطراف و خون هجوم می‌برند. بدون درمیان، مرگ معمولاً سه تا شش روز بعد از شروع آگرانولوسیتوز حاد فرا می‌رسد.

قرار گرفتن بدن در معرض اشعه گاما ناشی از يك انفجار هسته‌ای، یا داروها و مواد شیمیائی محتوی رادیکالهای بنزن یا آنتراسن نیز کاملاً احتمال دارد که موجب آپلازی مغز استخوان گردد. در واقع، بعضی از داروهای معمولی، از قبیل سولفونامیدها، کلرآمفنیکل، تیموراسیل (که برای درمان پرکاری تیروئید بکار می‌رود)، و حتی خواب‌آورهای باریتوراتی مختلف، گاهی موجب آگرانولوسیتوز (یا آپلازی مغز استخوان که در آن هیچ نوع گویچه‌ای و منجمد گویچه‌های سرخ در مغز استخوان تولید نمی‌شود) شده و کلیه مراحل عفونی این بیماری را بوجود می‌آورند.

بعد از آسیب مغز استخوان بر اثر تشعشع، معمولاً تعداد زیادی از سلولهای مادر، میلو بلاستها و هموسیتوبلاستها سالم باقی می‌مانند و در صورتیکه فرصت کافی داشته باشند قادرند مغز استخوان را از نو بسازند. بنابراین شخصی که بطور مناسب با آنتی-بیوتیکها و داروهای دیگر برای جلوگیری از عفونت درمان شود معمولاً در ظرف چند هفته تا چند ماه می‌تواند مقدار کافی مغز استخوان بسازد بطوریکه تعداد گویچه‌ها در خونس به حد طبیعی باز می‌گردد.

لوسمی‌ها

تولید غیر قابل کنترل گویچه‌های سفید بر اثر موتاسیونهای سرطانی يك سلول میلوژن myelogenous یا لنفوژن lymphogenous بوجود می‌آید. این حالت موجب

لوسمی leukemia می‌شود که معمولاً توسط افزایش بسیار زیاد تعداد گویچه‌های سفید غیر طبیعی در گردش خون مشخص می‌گردد.

انواع لوسمی‌ها - معمولاً لوسمی‌ها به دو دسته کلی لوسمی‌های میلوژن و لوسمی‌های لنفوژن تقسیم می‌شوند. لوسمی‌های لنفوژن توسط تولید سرطانی سلولهای لنفوئید ایجاد می‌شوند که ابتدا از یک غده لنفاوی یا یک بافت لنفاوی دیگر شروع شده و سپس به سایر نقاط بدن گسترش می‌یابد. نوع دوم لوسمی یعنی لوسمی میلوژن توسط تولید سرطانی سلولهای میلوژن جوان در مغز استخوان شروع شده و سپس در سراسر بدن گسترش می‌یابد بطوریکه گویچه‌های سفید در بسیاری از اندامهای خارج از مغز استخوان نیز تولید می‌گردند.

در لوسمی میلوژن، روند سرطانی گاهی سلولهای نسبتاً تفکیک شده‌ای تولید می‌کند و منجر به ایجاد لوسمی نوتروفیلیک، لوسمی ائوزینوفیلیک، لوسمی بازوفیلیک، یا لوسمی-مونوسیتیک می‌گردد. اما غالباً سلولهای لوسمی شکلهای غیرعادی داشته و تفکیک نشده هستند و مشابه با هیچیک از گویچه‌های سفید طبیعی خون نیستند.

سلولهای لوسمیک، به ویژه سلولهای بسیار تفکیک نشده، غالباً فاقد عمل هستند بطوریکه نمیتوانند حفاظات معمولی را که مربوط به گویچه‌های سفید خون است تأمین کنند.

اثرات لوسمی بر بدن

نخستین اثر لوسمی، رشد متاستاتیک سلولهای لوسمی در محدتهای غیر طبیعی بدن است. سلولهای لوسمی مغز استخوان ممکن است آنقدر زیاد تکثیر یابند که به بافت استخوانی اطراف حمله کرده و موجب درد و سرانجام شکستگی استخوان شوند. تقریباً تمام لوسمی‌ها صرف نظر از اینکه منشأ لوسمی در مغز استخوان یا در غده‌های لنفاوی باشد، به طحال، غده‌های لنفاوی، کبد، و سایر مناطق پررگ بدن گسترش می‌یابند. در هریک از این مناطق، سلولهایی که به سرعت تکثیر می‌یابند به بافتهای اطراف حمله کرده و عناصر متابلیک این بافتها را مورد استفاده قرار می‌دهند و در نتیجه موجب تخریب بافتها می‌شوند.

اثرات بسیار شایع لوسمی‌ها عبارتند از پیدایش عفونتها، آنمی شدید، و تمایل به خونروی بعلت ترومبوسیتوپنی (فقدان پلاکتها). این اثرات بطور عمده ناشی از قرار گرفتن سلولهای لوسمی بجای مغز استخوان طبیعی هستند.

سرانجام، شاید مهمترین اثر لوسمی بر روی بدن، استفاده بیش از حد از مواد متابلیک توسط سلولهای سرطانی در حال رشد است. بافتهای لوسمی چنان به سرعت سلولهای جدید تولید می‌کنند که فشار زیادی بر روی مایعات بدن برای دریافت مواد غذایی، مخصوصاً اسیدهای آمینه و ویتامینها، وارد می‌سازند. در نتیجه، انرژی بیمار