

المناعة المتأصلة 2 (الحدثية الالتهابية)

د. فيحاء أبو فخر

04

04/03/2020

RB Medicine

علم المناعة | Immunology

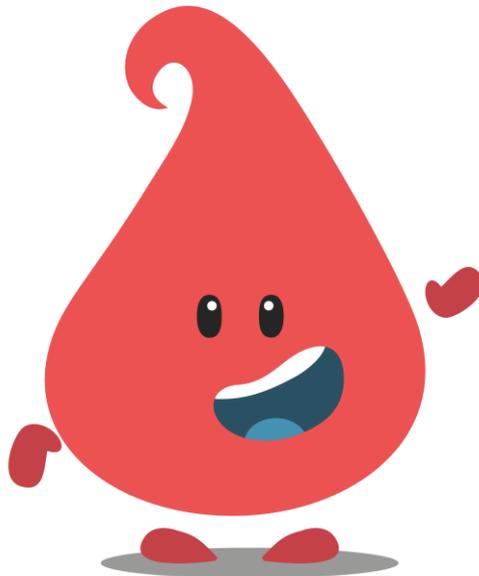
السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

♥ أطباء المستقبل المحترمين

كما بدأنا حديثنا عن المناعة المتأصلة في المحاضرات السابقة، نتابع اليوم بعملية مهمة جداً تمكن جسمنا من التصدي للعديد من العوامل الممرضة، ألا وهي "الحدثية الالتهابية".

فهرس المحتويات

| الصفحة | عنوان الفقرة |
|--------|--------------------|
| 2 | مقدمة |
| 3 | الالتهاب الحاد |
| 23 | الالتهاب المزمن |
| 25 | الوسائط الالتهابية |
| 28 | Overview |



alkamal



22330104

مقدمة

الحدثية الالتهابية (الالتهاب):

- ✓ هي استجابة دفاعية، تشمل رد فعل الأنسجة المصابة بالأذية والمسؤول عنها الجواب المناعي.
- ✓ وتمثل ارتكاس على مستوى النسيج الضامة والأوعية الدموية استجابةً لتنبيه مؤذٍ (خمجي أو غير خمجي)، غايتها الدفاع عن أنسجة الجسم المصابة من خلال تطويق الأذية وإيقافها.

العوامل المسببة للحدثية الالتهابية:

- ✓ تتضمن العوامل المسببة للحدثية الالتهابية ما يأتي:
 - الأحماج (جراثيم، فيروسات، طفيليات).
 - عوامل فيزيائية (كالتعرض لضوء الشمس لفترة طويلة) .Physical Factors
 - عوامل كيميائية (كالأدوية) .Chemical Factors
 - الرضوض Trauma
 - التنخر Necrosis
 - ارتكاسات فرط التحسس Hypersensitivity Reactions
 - ارتكاسات المناعة الذاتية Autoimmune Reactions

ما الفرق بين الالتهاب Inflammation والخمج (الإنتان) Infection؟

- ينتج الخمج (الإنتان) عن وجود عوامل ممرضة.
- أما الالتهاب فهو رد فعل الجسم استجابةً لتنبيهات مؤذية قد تكون عوامل ممرضة وقد تكون غير ذلك كالعوامل الفيزيائية مثلًا كما رأينا.
- "كل خمج يسبب التهاب ، ولكن ليس كل التهاب سببه خمج"



لحقة عن مراحل الحدّية الالتهابية:

1. دخول العامل الممرض إلى نسيج ما وإحداثه لأذية فيه¹.
2. تحريض إفراز جاذبات كيميائية Chemokines في مكان الأذية.
3. تفعيل الخلايا البطانية للأوعية الدموية استجابة لهذه الجاذبات، ويتضمن ذلك زيادة التعبير عن السيليكينات على سطحها (تكون مسؤولة عن عمليتي التهمش والالتصاق التدريجي الباكر).
4. هجرة الكريات البيض إلى خارج الأوعية Leukocytes Extravasation.
5. البلعمة Phagocytosis.
6. انتهاء الحدّية الالتهابية بتنظيف المنطقة وإصلاح الأنسجة المتضررة (وفي هذه الحالة تكون الحدّية الالتهابية قد تمت ضمن إطار المناعة المتأصلة فقط)، أو استمرارها وذلك بتفعيل المناعة التلاؤمية (بتقديم أجزاء العوامل الممرضة إلى الخلايا التائية غالباً أو الخلايا البائية). تكون الحدّية الالتهابية حادة عادةً، وقد تتحول إلى مزمنة في بعض الحالات. ولنبدأ بالحديث عن الالتهاب الحاد...

الالتهاب الحاد Acute Inflammation

- هو استجابة أنية Immediate و**باكرة** Early لأذيات النسيج.
- يتضمن الالتهاب الحاد جزءان أساسيان يضمنان هجرة الكريات البيضاء إلى المكان المصاب وإيقاف العامل الممرض وهما:

1. جزء وعائي:

- توسع الأوعية Vasodilation.
- التسرب الوعائي (للسوائل والبروتينات نتيجة زيادة نفوذية الأوعية) Vascular leakage.

2. جزء خلوي:

- هجرة الكريات البيض إلى خارج الأوعية (العدلات بشكل أساسي) Leukocyte Emigration.
 - البلعمة Phagocytosis.
- سننوسع في الأحداث الخلوية للالتهاب الحاد ونتحدث عن أعراضه ونتائجه ...

¹ اعتبرنا هنا أن التنبيه المؤذي هو خمخ بعامل ممرض.

هجرة الكريات البيضاء إلى خارج الأوعية Leukocytes Extravasation

❖ نقصد به هجرة الكريات البيض (العدلات بشكل أساسي) من داخل الوعاء الدموي (الدوران) إلى خارجه (مكان الحدئية الالتهابية)، وتعتمد الهجرة بشكل أساسي على:

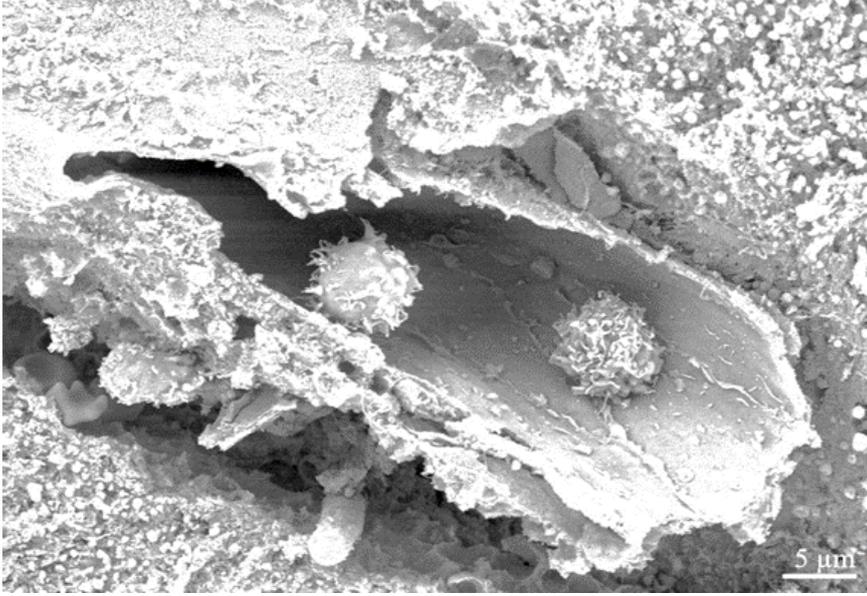
1. عوامل الجذب الكيمائية Chemokines (تنشيط الكريات البيض الجواله والتحكم بهجرتها).

2. جزيئات الالتصاق Adhesion Molecules (السليكتينات والانتغرينات وال-ICAMs).

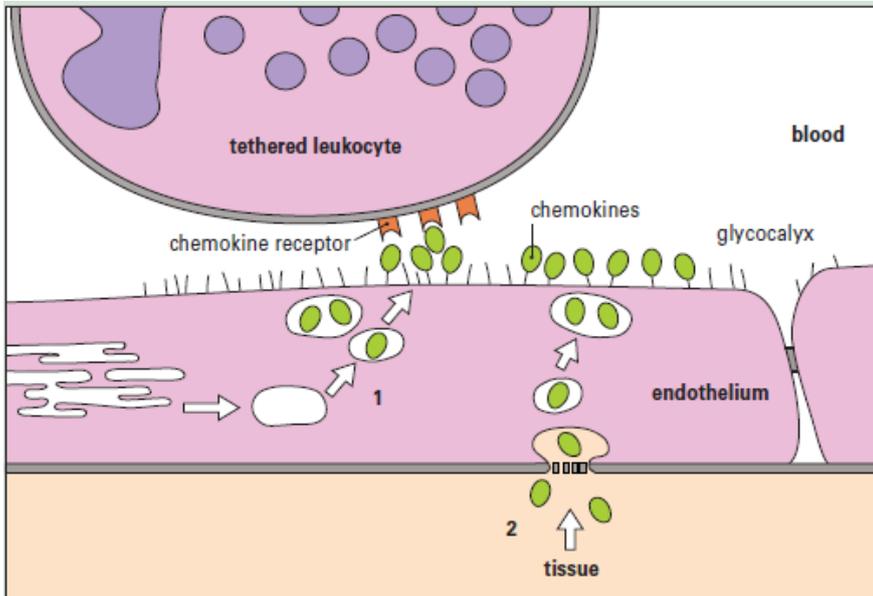
❖ وتتضمن تفاعلات تحدث بين:

▪ الخلايا الجواله Circulating Cells: الكريات البيضاء وبشكل أساسي العدلات.

▪ الخلايا البطانية للأوعية الدمويه Endothelium of Blood Vessels



صورة بمجهر SEM تظهر التصاق الكريات البيضاء على بطانة الوعاء الدموي



صورة توضح عملية إيصال الجاذبات الكيمائية من مكان إنتاجها وصولاً إلى لمعة الوعاء الدموي

مراحل هجرة الكريات البيض من الأوعية الدمويّة إلى مكان الأذية

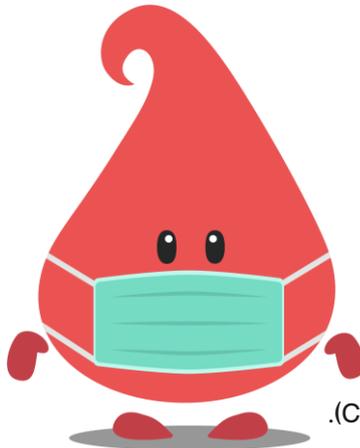
٤ تتم هجرة الكريات البيض عبر ثلاث مراحل:

1. الانجذاب الكيميائي والتدحرج (التهمش) *Chemotaxis and Rolling* (*margination*):

- تعمل الجاذبات الكيميائية² Chemokines كإشارات تجذب الكريات البيض إلى مكان الأذية، من خلال ارتباطها بمستقبلات لها على سطح هذه الكريات.
- تستجيب هذه الكريات بأن **تبطئن** حركتها، **وتقترب** من جدار الوعاء الدموي رويداً رويداً (الخلايا البطانية **للوريد**) وتتدحرج عليه فتزيد من التقاطها لجزيئات الجذب.
- تعمل من ثم جزيئات السيليكيتين الموجودة على سطح الخلايا البطانية للوعاء على إحداث ارتباط **ضعيف** بينها وبين جزيئات موجودة على سطح الكريات البيض أهما (S-Le^x)³ ويدعى هذا الارتباط بالالتصاق التدحرجي الباكر Early rolling adhesion (ارتباط **عكوس** يستطيع الجريان الدموي فكه).

2. (التفعيل والالتصاق الثابت) *Activation and Firm adhesion*:

- تتفعل الكريات البيض "نتيجة استمرار إرسال الـ Chemokines من قبل منطقة الأذية" وذلك من خلال تفعيل بروتين الإنتغرين (أحد أشكال جزيئات الالتصاق الخلوي) الموجود على سطحها وزيادة ألفته للارتباط بجزيئات الالتصاق بين الخلية ICAMs (خاصة جزيئات ICAM2 و MadCAM1) الموجودة على سطح الظهارة، كذلك زيادة عدد المستقبلات لهذه الجاذبات الكيميائية على سطح الكريات البيض⁴، فيحدث ارتباط **ثابت** بين الكريات البيض والبطانة (ارتباط **غير عكوس** لا يمكن فكه من قبل الجريان الدموي).



² يعتبر الإنترلوكين 8 (IL8) من أهم الجاذبات الكيميائية.

³ Sialyl-Lewis X ويعرف أيضا بـ CD15.

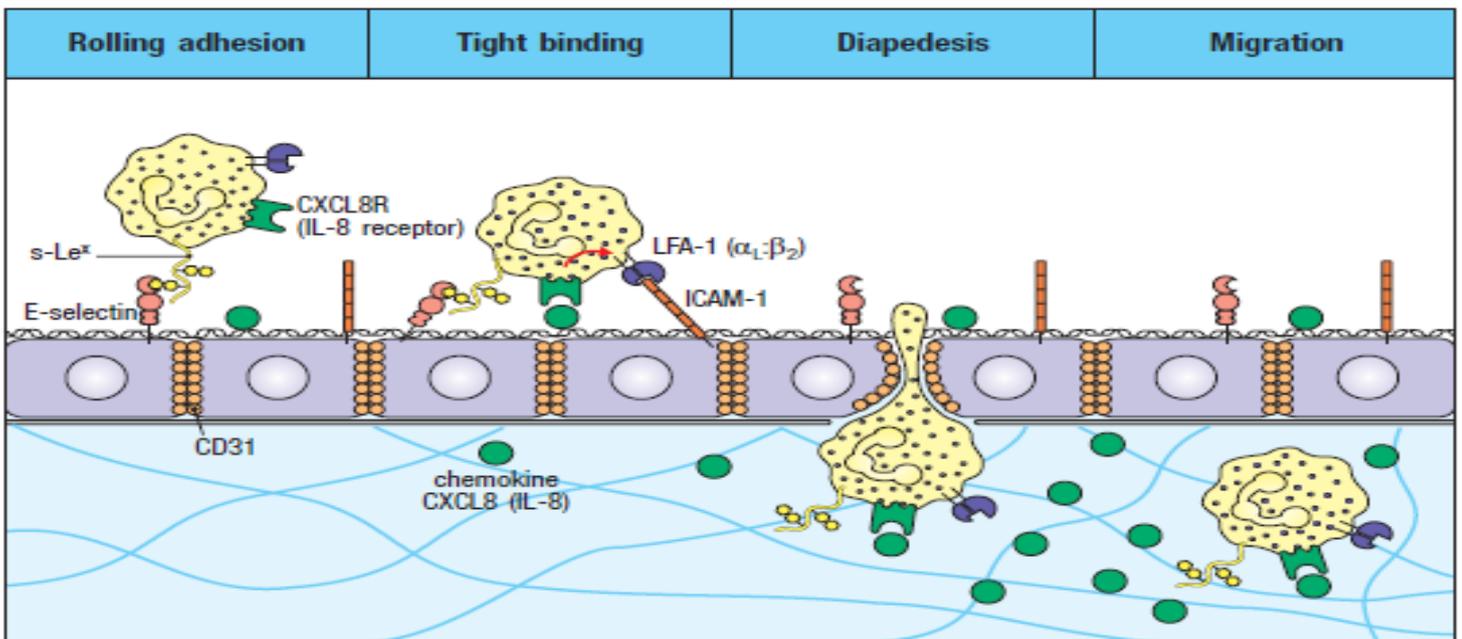
⁴ مثل جزيئات CCL19 و CCL21 (CCL: Chemokine ligand).

3. الهجرة عبر البطانة (الانسلال) (*Transendothelial migration (Diapedesis)*)

- بعد حدوث عملية الالتصاق القوي بين الخلايا البطانية والكريات البيض، تتعد الخلايا البطانية عن بعضها تدريجياً، وتدخل (تنسل) الكريات البيض إلى داخل النسيج.
- بعد عبور الكريات البيض إلى المنطقة المصابة تبدأ بإنتاج سايتوكينات وجاذبات كيميائية أخرى (**زيادة**) على ما كانت تنتجها البالعات والخلايا التغصنية في المنطقة المصابة أساساً في محاولة جذب أكبر قدر ممكن من الكريات البيض الأخرى للقيام بالجواب المناعي.
- يتجه جزء من هذه السيتوكينات إلى الكبد ونقي العظم لاستدعاء المزيد من الكريات البيض والبروتينات المساعدة في العملية الالتهابية.

ملاحظة:

- من الممكن أن تفشل عملية الانسلال نتيجة خلل على مستوى الجزيئات الرابطة في بعض أمراض المناعة الذاتية، فمنه أن المريض الذي طالت عنده الحثية الالتهابية لديه عيار طبيعي وربما مرتفع من الكريات البيض ولكنها **غير فعالة** لعدم قيامها بعملها اللازم، ويسمى **بعوز جزيئات الالتصاق**.
- فالعوز في CD18 يؤدي إلى مرض عوز التصاق الكريات البيض LAD⁵ لدى الأطفال، ويلاحظ في الدوران **تعداد كريات بيض مرتفع** نتيجة الطلب المستمر لها من قبل منطقة الأذية مع عجزها عن الالتصاق والانسلال إلى تلك المنطقة.



مراحل هجرة الكريات البيضاء خارج الأوعية الدموية

Leukocyte adhesion deficiency 5

الجزئيات التي تتواسط عملية الالتصاق:

1. السيليكتينات *Selectins*:

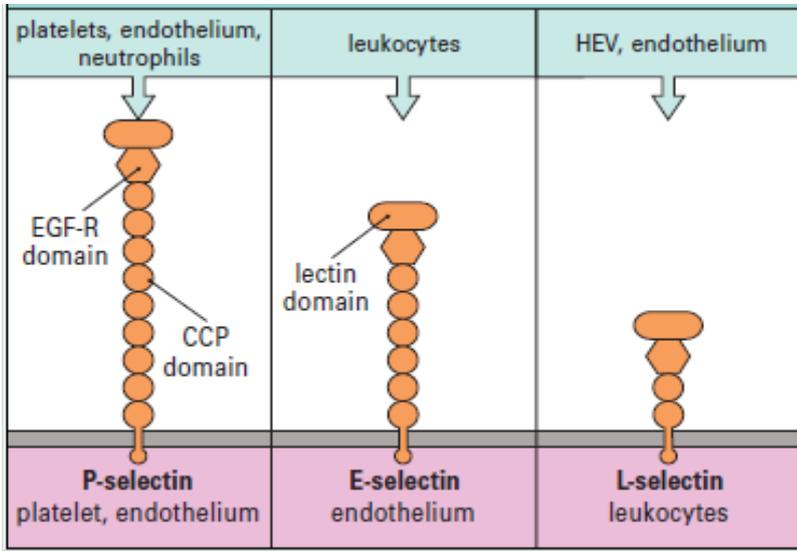
✓ وهي جزيئات غليكوبروتينية Glycoproteins ترتبط إلى جزيئات سكرية، وتكون مسؤولة عن عمليتي **التهمش والالتصاق التدرجي الباكر**.

✓ يتم التعبير عنها على سطح كل من الكريات البيض والخلايا البطانية، وهي:

(1) **E-Selectin**: على الخلايا البطانية Endothelium.

(2) **P-Selectin**: على الخلايا البطانية والصفائح Platelets.

(3) **L-Selectin**: على الكريات البيض Leukocytes.



نماذج جزيئات السيليكتين

2. الإنتغرينات *Integrins*:

✓ وهي جزيئات ثنائية القسيمات غير المتجانسة Heterodimeric Molecule، تحوي كل جزيئة منها على سلسلتين α و β ، ولها عدة أنواع حسب السلاسل α و β المكونة لها.

✓ وهي إحدى عائلات جزيئات الالتصاق الخلوية CAMs.

✓ يتم التعبير عنها على سطح الكريات البيض، وتكون غير مفعلة بالحالة الطبيعية، فلا تتفعل إلا بعد ارتباط الجاذبات الكيميائية على مستقبلاتها على سطح الكريات البيض.

تشارك العديد من تحت عائلات الإنتغرينات Integrin Subfamilies بالسلسلة β نفسها، في حين يوجد لكل نوع منها سلسلة α خاصة بهذا النوع.

أهم تحت عائلات الإنتغرينات:

1. إنتغرينات بيتا 2 β -Integrins:

تستخدم CD18 كسلسلة بيتا وتسمى β 2، وقد ترتبط مع CD11 a, b, c (وهي نماذج لسلاسل ألفا).

أهم أنواعه: LFA-1 Integrin⁶ و MAC-1 Integrin⁷، والتي يتم التعبير عنها على سطح الكريات البيض.

تعد مسؤولة عن الالتصاق الثابت Firm adhesion بين الكريات البيض والخلايا البطانية للأوعية عن طريق ارتباطها مع جزيئات الـ ICAMs الموجودة على سطح الخلايا البطانية، كما وتساعد على ارتباط الكريات البيض مع الخلايا المناعية الأخرى.

2. إنتغرينات بيتا 1 β 1-Integrins:

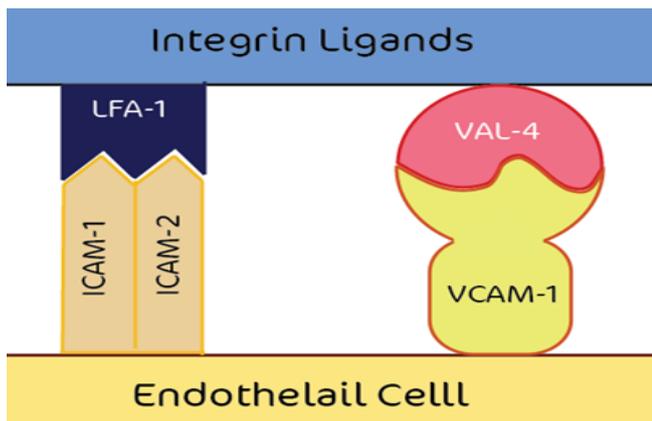
ترتبط الخلايا إلى المطرس خارج الخلوي⁸.

3. إنتغرينات بيتا 3 β 3-Integrins:

تتوسط تفاعلات الصفائح والعدلات في مواقع الالتهاب أو في مواقع الأذية الوعائية.

ملاحظات:

- إن العديد من جزيئات الإنتغرين لها القدرة على الارتباط مع عدة لجائن، وكمثال على ذلك:⁹
- LFA-1**: توجد على سطح الخلايا اللمفاوية، وترتبط بشكل أساسي إلى جزيئي التصاق (ICAM-1) و (ICAM-2).
- VAL-4**: ترتبط إلى جزيئات الالتصاق الخلوية الوعائية (Vascular CAM-1 (VCAM-1) والتي يتم التعبير عنها في الخلايا البطانية الوعائية، كما و ترتبط إلى الفيبرونكتين (من مكونات المطرس خارج الخلوي).



جزيئات LFA-1 و VAL-4

6 يتألف من سلسلتي β 2: α L والتي تمثل CD18:CD11a.

7 يتألف من سلسلتي β 2: α M والتي تمثل CD18:CD11b.

8 احد أنواعه VAL-4.

9 أرشيف

3. جزيئات الاتصال بين الخلية (ICAMs (Intercellular

- ✓ تنتمي إلى عائلة الغلوبولينات المناعية Ig-Superfamily CAM.
- ✓ يتم التعبير عنها على سطح الخلايا البطانية، وترتبط مع **الانتغرينات** الموجودة على سطح الخلية البيضاء، لتساعد في عملية إنسلاها.
- ✓ تتألف عائلة جزيئات ال ICAM من خمس عناصر مرقمة من 1 حتى 5، وأهمها هو ICAM-1 و ICAM-2.

البلعمة Phagocytosis

- هي عملية ابتلاع وتحطيم الجزيئات الغازية الأجنبية من قبل الخلايا المناعية.
- تقوم بها الخلايا البالعة Phagocytic Cells (وتمثل الخلايا البالعة الصغيرة والكبيرة وغيرها)، والتي لها ثلاث وظائف أساسية، هي:
 1. بلع Engulf وهضم Digest الكائنات الحية المجهرية والجزيئات الأجنبية.
 2. تقديم المستضد Antigen Presentation، حيث تقوم بعد ابتلاعه وهضمه بإبرازه على سطحها (أو إبراز أجزاء منه تدعى بالـ Epitopes) من خلال ربطه على جزيئات MHC 2 وتقديمه للخلايا **التائية** غالباً أو الخلايا البائية.
 3. إنتاج السيتوكينات الالتهابية (فالمنتج **الأول** للعامل المنخر للورم TNF- α هي الخلايا البالعة).

تعزز الطاهيات¹⁰ Oponins حدوث عملية البلعمة، والتي تشمل العديد من الجزيئات أهمها: C3b, C4b, IgG, CRP (وبقية بروتينات الطور الحاد).



¹⁰ تحدثنا عن عملية الطهي في محاضرة سابقة

الخلايا البالعة Phagocytic cells

1. البالعات الصغيرة (الكريات البيض مفصصة النوى PMNs):

- وهي **العدلات Neutrophils**.
- تعتبر خلايا بالعة ذات دورة حياة قصيرة.
- وتحتوي ضمنها على جسيمات حالة Lysosomes.
- لها دور كبير في الحماية من الأحماج حث إن الخلل فيها يؤدي إلى أحماج متكررة ومزمنة.
- تنتج بيروكسيدات Peroxides، وفوق أكاسيد Superoxide (وهي جذور Radicals قاتلة للجراثيم)، بالإضافة إلى بروتينات سامة كال Lactoferrin.

2. البالعات الكبيرة Macrophages:

- وتضم: 1. وحيدات النوى Monocytes والتي تتطور إلى بالعات كبيرة كما نعلم.
- 2. البالعات الثابتة التابعة للجهاز الشبكي البطاني.
- دورة حياتها طويلة نسبياً، وتعد من الخلايا المقدّمة للمستضد APCs.
- تسمى حسب مكانها في النسيج¹¹: خلايا كوبفر Kupffer Cells في الكبد، والخلايا الدبقية الصغيرة Microglial Cells في الدماغ.

مراحل عملية البلعمة

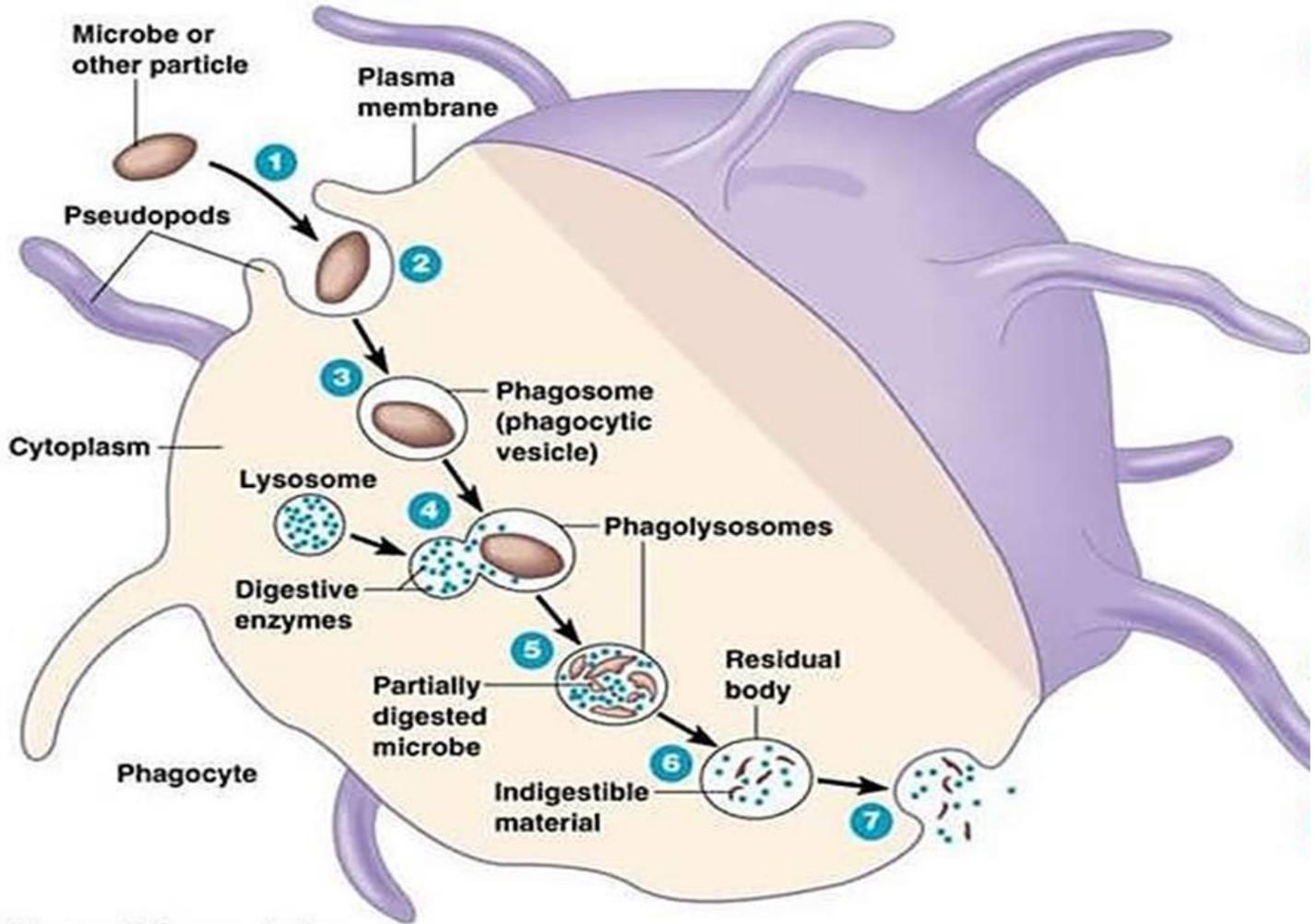
- 1) الانخماص وتشكيل الأرجل الكاذبة.
- 2) الإحاطة بالعامل الممرض والتقامه.
- 3) تشكيل **الجسيم البلعمي** (الْيُبْلُوع) Phagosome بعد إحاطة العامل الممرض بشكل كامل (التقامه)، ولكن الجسيم البلعمي **غير** قادر على القضاء على العامل الممرض لعدم احتوائه على الإنزيمات الحالة.
- 4) اتحاد الجسيم البلعمي Phagosome مع الجسيم الحال Lysosome لتشكيل **الجسيم الحال البلعمي** Phagolysosome.
- 5) تدمير العامل الممرض ضمن الجسيم الحال البلعمي Phagolysosome.
- 6) تحول الجسيم الحال البلعمي بعد ذلك إلى **جسم متبقي** Residual Body.

¹¹ تحدثنا عن البالعات الكبيرة وأسمائهم في المحاضرة الأولى.

(7) يتم بعد ذلك أحد الأمرين:

(a) إما التخلص من بقايا (أجزاء) العامل الممرض وإخراجها من الخلية.

(b) أو توظيفها في إثارة الجواب المناعي التلاؤمي من خلال تحميلها على جزيئات MHC 2 وعرضها على السطح ومن ثم تقديمها للخلايا التائية المساعدة غالباً أو الخلايا البائية..



Phases of phagocytosis

مراحل عملية البلعمة

طرائق قتل العامل الممرض بعد البلعمة

- إن عملية البلعمة هي عملية **فاعلة** تحتاج إلى طاقة وعناصر أساسية ضرورية لها.
- تترافق هذه العملية مع إنتاج سايتوكينات وعناصر أخرى تساهم في عملية قتل العامل الممرض، ومن أهم هذه العوامل ما يعرف **بالجذور الحرة** وذلك بطريقتين أحدهما معتمد على الأوكسجين والآخر غير معتمد عليه.

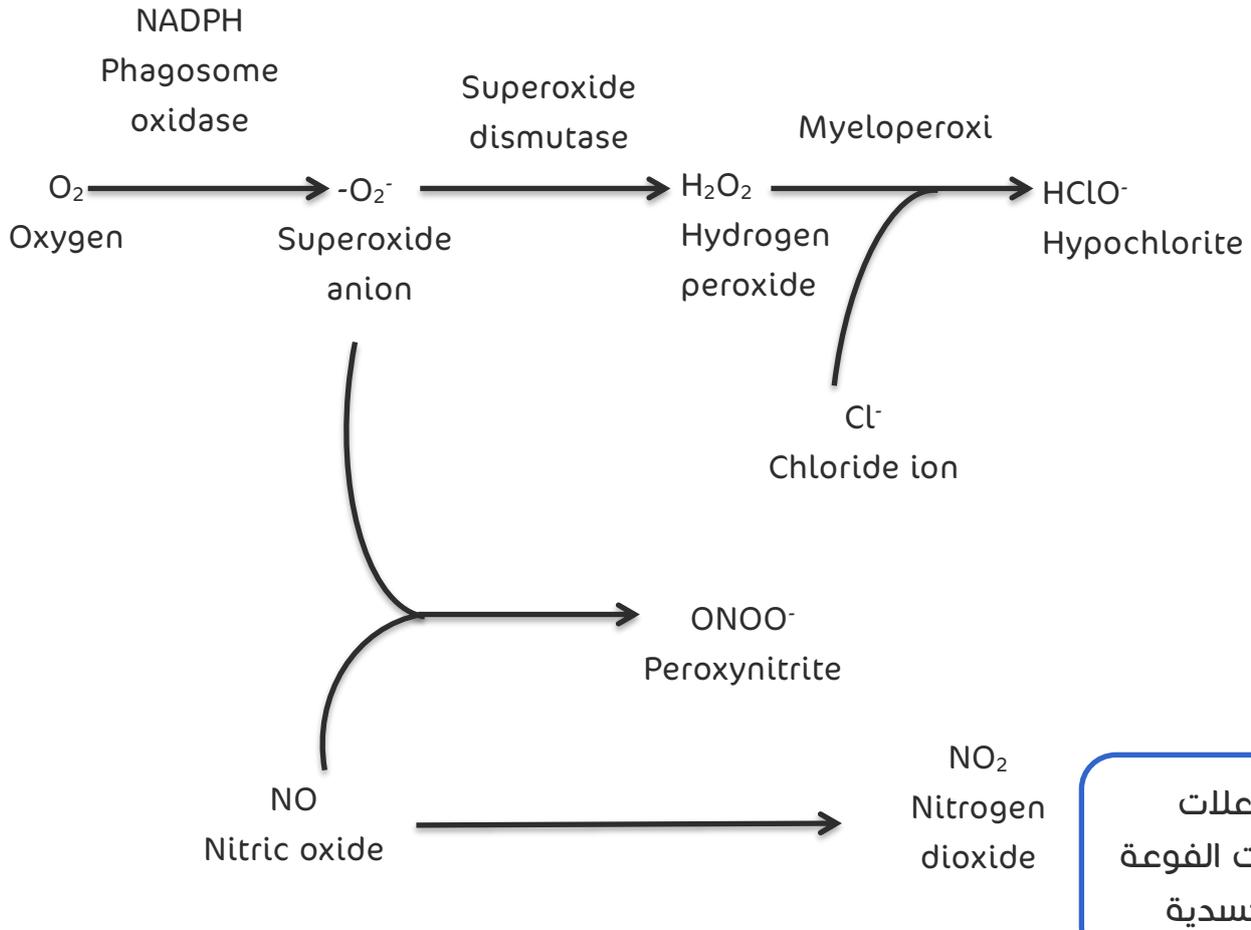
وسنبدأ بشرح أول هذه الطرائق:

الفوعة التأكسدية أو التنفسية Respiratory Burst أو الطريق المعتمد على الأوكسجين:

- هي تفاعلات كيميائية ترافق عملية البلعمة.
- تعتمد بشكل أساسي على وجود كل من الأوكسجين وإنزيمات معينة ومواد كيميائية قاتلة.
- وتتضمن إلى جانب ذلك حل الغليكوجين وزيادة أكسدة السكر.
- تتحول جزيئة الأوكسجين بواسطة إنزيمات معينة¹² إلى جذور حرة تسمى بالجذور القاتلة التأكسدية (ROS) Reactive oxygen species، والتي تقوم بتدمير العامل الممرض، وأهم هذه الجزيئات هي:
 1. شوارد فوق الأوكسيد السامة Superoxide anions أو O_2^- :
 - تنتج عن جزيئة الأوكسجين عبر الأنزيم¹³ NADPH Phagosome Oxidase، وهذه الجزيئة هي نواة تصنيع الجزيئات الأخرى.
 2. الماء الأوكسجيني Hydrogen Peroxide أو H_2O_2 :
 - تنتج عن ال O_2^- عبر الأنزيم Superoxide Dismutase.
 3. تحت حمض كلور الماء Hypochlorite أو $HClO^-$:
 - تنتج عن ال H_2O_2 عبر الأنزيم Myeloperoxidase وبوجود شوارد الكلور.
 4. جذور الهيدروكسيل Hydroxyl Radical أو OH^- .
- كما وينتج عن النتروجين بعض من الجذور الحرة السامة تسمى بالجذور القاتلة النتروجينية Reactive Nitrogen Species (RNS)، أهمها:
 - 1) أوكسيد النتريك (NO) Nitric Oxide.
 - 2) ثنائي أوكسيد النتروجين (NO₂) Nitrogen Dioxide.
 - 3) بيروكسي نترت (ONOO⁻) Peroxynitrite، ويتشكل عن طريق تفاعل فوق الأوكسيد O_2^- مع أوكسيد النتريك NO، والذي يعد من العوامل القاتلة للجراثيم والعوامل الممرضة الأخرى.

¹² تتميز هذه الأنزيمات بأنها تسلسلية.

¹³ المؤلف من تحت وحدات بعضها مرتبط على السطح الداخلي للغشاء الخلوي وبعضها ضمن السيتوبلازما.



تفاعلات
وأنزيمات الفوعة
التأكسدية

ملاحظة:

- للفوعة التأكسدية أهمية تشخيصية عالية لشكف الأعواز المناعية.
- فالعوز على مستوى أنزيم NADPH Phagosome Oxidase يسبب توقف الطريق المعتمد على الأوكسجين كاملاً وتوقف قدرة البلاعم على القتل.
- الطفرة عند العدلات في هذا الأنزيم تسبب ما يعرف **بالورم الحبيبيومي المزمن**.
- يتم تشخيص هذا الخلل عن طريق قياس **فاعلية** الكريات البيض أو الإنزيم عبر اختبارات عديدة، أبسطها اللطاخة الدموية بالإضافة لتقنية التدفق الخلوي Flow Cytometry.

التدفق الخلوي:¹⁴ هو تقنية لعدّ وفحص الجسيمات المجهرية وتحديد خواصها الفيزيائية والكيميائية، وتعتمد على تمرير هذه الجسيمات في تيار على جهاز كشف إلكتروني.

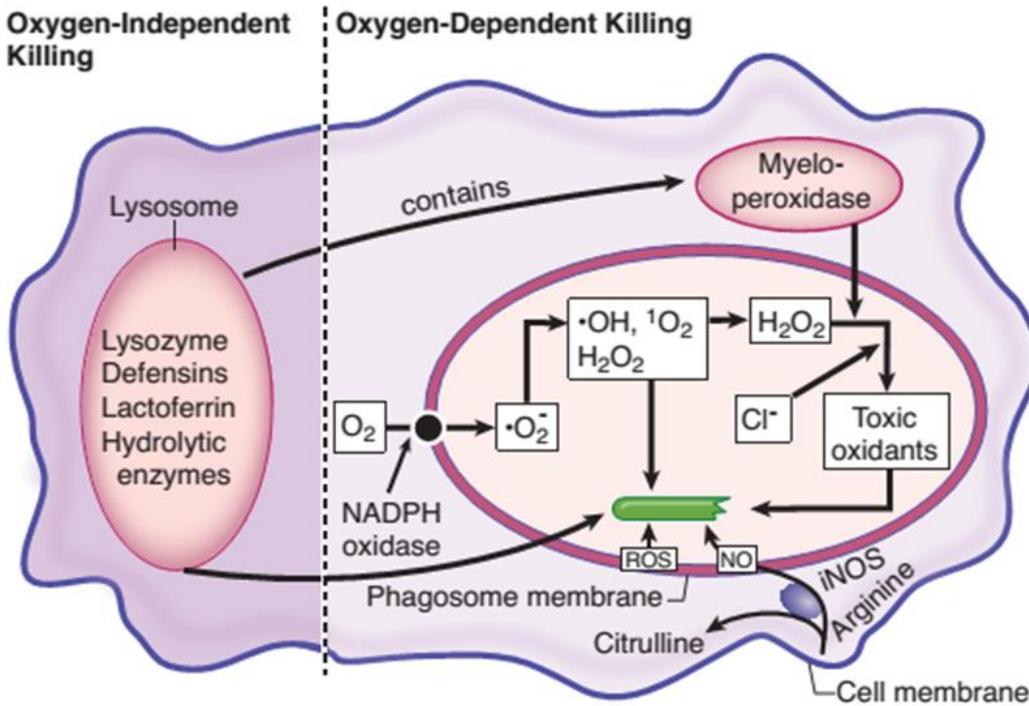
¹⁴ إثناء

القتل غير المعتمد على الأوكسجين O_2^- Independent Killing

✓ هي عبارة عن آلية قتل يتم اللجوء لها عند غياب الأوكسجين أي عند عدم القدرة على تفعيل الفوعة التأكسدية.

✓ تدل على مرونة الاستجابة المناعية، وأهم الآليات الفاعلة فيها:

| الوظيفة Function | الجزيئات الفعّالة Effective Molecules |
|--|--|
| تخريب الأغشية الميكروبية | البروتينات الكاتيونية (Cationic Proteins) (Cathepsin) |
| حلمة الببتيدات المخاطية في الجدر الخلوية | الليزوزيم Lysozymes |
| حرم العوامل الممرضة من الحديد المهم لنموها ¹⁵ | اللاكتوفيرين Lactoferrin |
| هضم العضيات المقتولة | الأنزيمات الحالّة كالبروتياز (Proteases) مثلاً Hydrolytic Enzymes. |



الطريقتين المعتمد على الأوكسجين وغير المعتمد عليه

¹⁵ عوز الحديد يزيد من الإبتانات التي بالمقابل تستهلك الحديد، مما يسبب حلقة مفرغة.

أعراض الالتهاب الحاد

الأعراض موضعية Local Symptomatology

1. احمرار (Rubor) (Rough Redness)¹⁶:

2. ارتفاع درجة الحرارة Calor:

- إن السبب وراء كل من الاحمرار الموضعي وارتفاع درجة الحرارة الموضعية هو:

1. التوسع في الأوعية الدموية المحيطة بالمنطقة الالتهابية من جهة.

2. والتضييق في الأوعية الدموية الدقيقة الموجودة تماماً ضمن المنطقة المصابة من جهة

أخرى.

↳ مما يؤدي إلى احتقان الشبكة الشعرية الموجودة في منطقة الأذية.

3. تورم (Tumor) (Swelling):

- بسبب زيادة النفوذية الشعرية، والتي تؤدي إلى تدفق الخلايا والسوائل من الشعيرات الدموية

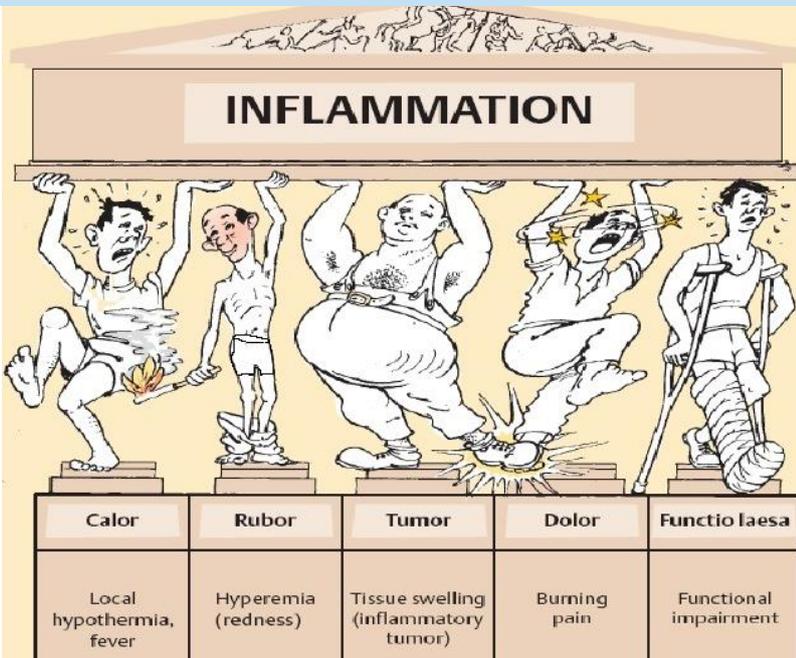
المحتقنة إلى منطقة الإصابة.

- يساهم تراكم هذا السائل المفرز Exudate والحاوي على كمية كبيرة من البروتين في حدوث

الوذمة Edema.

4. ألم (Dolor) (Pain):

- بسبب السيتوكينات والوسائط الالتهابية المنتجة للألم، وأهمها البرادكينين.

5. فقد وظيفة العضو¹⁷ Functional Impairment:الأعراض الموضعية
للالتهاب الحاد

16 يشترك الاحمرار مع ارتفاع درجة الحرارة في الأسباب.

17 أرشيف .

الأعراض الجهازية Systemic Symptomatology

❖ ينجم عن الحديثة الالتهابية **الموضعية** إنتاج سايٲوكينات التهابية أهمها: $IL-1, TNF-\alpha$ **IL-6**.

❖ تكون هذه السايٲوكينات مسؤولة عن ظهور **الأعراض الجهازية** من خلال تأثيرها على عدة أعضاء في الجسم، وهي:

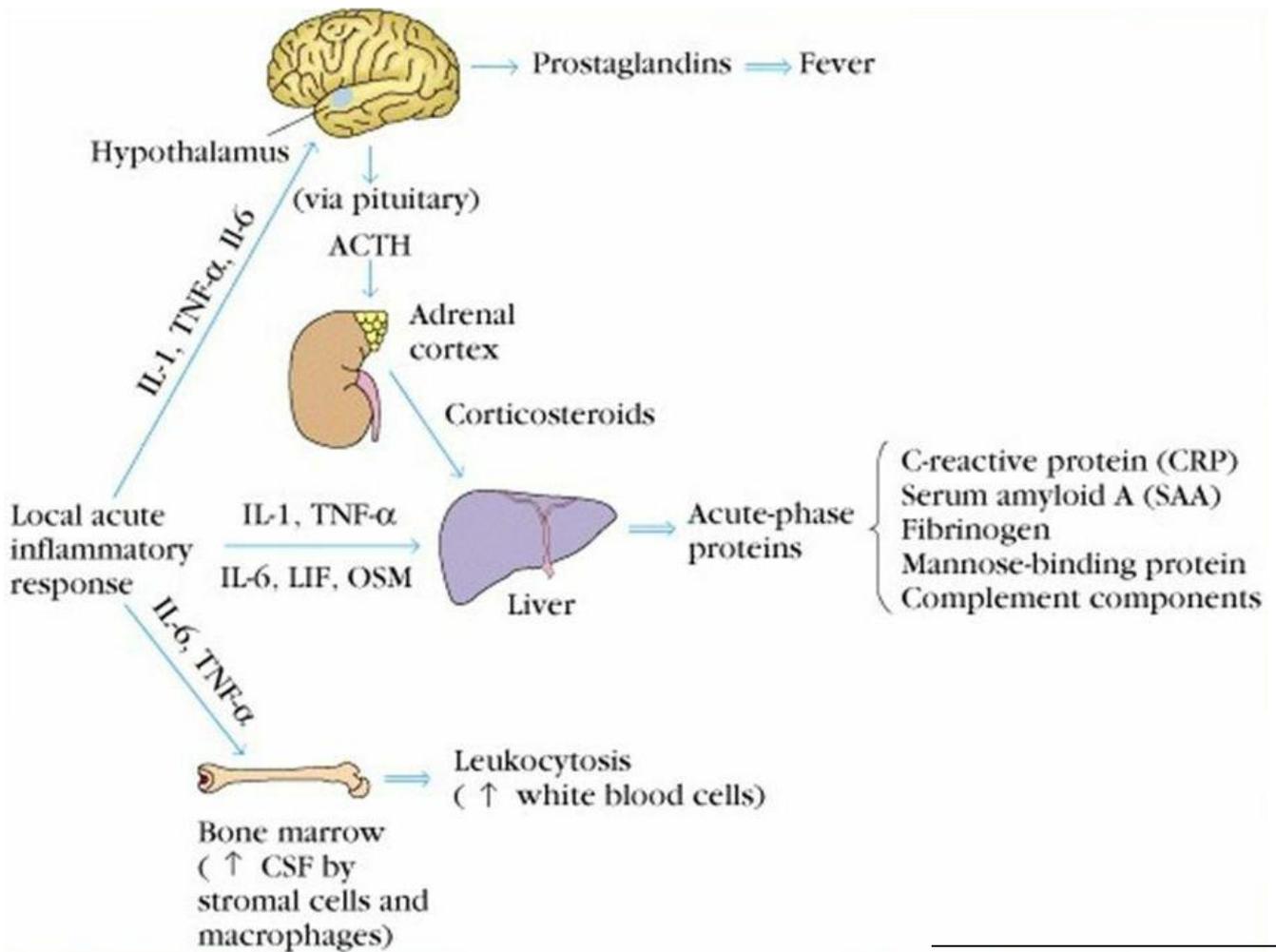
❖ **الوطاء**: يستجيب لها بإنتاج بروتاغلاندينات تعمل على **رفع الحرارة (الحمى)**، ويستجيب

أيضاً **بتحفيز الغدة النخامية** على إنتاج ACTH الذي بدوره يحفز قشر الكظر على إنتاج الكورتيكوستيرويدات التي تؤثر على الكبد.

❖ **الكبد**: يستجيب لها (بالإضافة لـ OSM، LIF)¹⁸ وللكورتيكوستيرويدات بزيادة إنتاج

بروتينات الطور الحاد.

❖ **نقي العظم**: يستجيب لها (بدون $IL-1$)¹⁹ بزيادة إنتاج الكريات البيض.



¹⁸ OSM (Oncostatin M) و LIF (leukemia inhibitory factor) هي سايٲوكينات تابعة لمجموعة الإنترولوكين 6 (IL-6).

¹⁹ بحسب كلام الدكتور، ولكن قد يتأثر ببعض العوامل الأخرى مثل (IL-1, IL-6, IL-8).

وأهم الأعراض الجهازية هي:

1. الحمى أو الحرارة *Fever*:

- وهي نتيجة تأثير سايتوكينات التهابية على مركز الحرارة في الوطاء، وبالتالي تحرض على إنتاج بروتاغلاندينات تعمل على رفع الحرارة.

2. كثرة الكريات البيض *Leukocytosis*:

- وهي نتيجة تأثير سايتوكينات التهابية على نقي العظم.
- يختلف النمط السائد من الكريات البيض بحسب طبيعة العامل الممرض:
 - ↳ البكتيريا ← ترتفع العدلات.
 - ↳ الفيروسات ← ترتفع اللمفاويات (ولا سيما NK Cells).
 - ↳ الطفيليات ← ترتفع الحمضات.

يفيد ذلك مثلاً في التمييز بين أنماط التهابات السحايا (جرثومي، فيروسي...).

3. قلة الكريات البيض *Leucopenia*:

- تنخفض في كل مما يلي:
 - العدوى الفيروسية *Viral Infections* (في بعض الحالات).
 - السالمونيلا *Salmonella*.
 - داء الريكتسيات *Rickettsiosis*.

إثراء:

- تختلف الزيادة أو النقصان في أعداد الكريات البيض بأنواعها المختلفة تبعاً لنمط الإصابة الواقعة.
- حيث يزداد تعداد العدلات في الإصابات الجرثومية أو الفطرية بشكل عام، بينما ينخفض تعدادها عند الإصابة بكل من السالمونيلا والريكتسيا²⁰ والبروتيديلا²¹ أو عند الإصابة بالسل المنتشر.

²⁰ الريكتسيا هي جرثومة داخل خلوية مجبرة.

²¹ البروتيديلا هي الجرثومة المسببة للسعال الديكي.

- بالمقابل فإن تعداد اللمفاويات يزداد عند الإصابة بالريكتسيا أو البروتيديا وينخفض عند الإصابة بالسل والإصابات الجرثومية بشكل عام.
- كما أن العدوى الفيروسية تسبب انخفاضاً في تعداد العدلات وزيادة في تعداد اللمفاويات بشكل أساسي.

4. ارتفاع تركيز بروتينات الطور الحاد:

- وهو نتيجة تأثير سايتوكينات التهابية ومواد مفرزة من قشر الكظر (كورتيكوستيروئيدات) على الكبد.
- ترتفع تراكيز هذه البروتينات بشكل كبير ومميز في الحدوثات الالتهابية، ويختلف ذلك تبعاً للعامل الممرض المسبب لتلك الحدوثية (ترتفع في حالة الجراثيم بشكل أكبر منه في حالة الفيروسات).

⚡ وتصنف في مجموعتين:

بروتينات الطور الحاد التي ترتفع إلى 100 حتى 1000 ضعف:

1. C-Reactive Protein (CRP):

- **أهم** بروتينات الطور الحاد، ينتجه الكبد كنتيجة لتأذي الأنسجة.
- **مميزات هذا البروتين:**
 1. يرتفع تركيزه بسرعة كبيرة في الحدوثات الالتهابية حيث يصل إلى الذروة بعد 19-20 ساعة، كما ينخفض بسرعة عند تراجع الحدوثية الالتهابية.
 2. يرتبط مع C-Polysaccharides، وهو أحد مكونات الجدار الخلوي لدى مجموعة متنوعة من الفطريات والبكتيريا، ومن هنا جاءت تسميته.
 3. يزيد من تفعيل بروتينات المتممة، ومن ثم تعزيز إزالة العامل الممرض وذلك إما عن طريق التحلل أو عن طريق تعزيز عملية البلعمة (الطهي).



2. Serum Amyloid A (SAA):

- يعمل كمنظم من خلال التلقيح الراجع السلبي الذي يمارسه على العميلة الالتهابية فيكبح و يقلل من تنشيط الصفائح الدموية ومن الحمى (الحرارة)، فلا يستخدم كمعيار في الحدوث الالتهابية.

بروتينات الطور الحاد التي ترتفع إلى 1.5 حتى 5 أضعاف:

لا نلجأ لمعايرتها عادةً بسبب ارتفاع تركيزها بشكل ضئيل بالمقارنة مع CRP، وهي:

1. الفيبيرينوجين Fibrinogen:

- له دور حيوي في تشكيل ببتيدات الفيبيرين وفي التخثر.

2. الهابتوغلوبين²² Haptoglobin:

- أثناء الحدثة الالتهابية يتحد الهابتوغلوبين مع الهيموغلوبين الحاوي على الحديد، ومن ثم يقلل من مستويات الحديد التي تحتاجها الجراثيم من أجل الاستقلاب الخاص بها مما يؤثر سلباً على نموها، وبالتالي يزداد تركيز الهابتوغلوبين المرتبط (بينما ينخفض تركيز الهابتوغلوبين الحر).

3. البروتين المتمم²³ 3 (C3P):

- ويضم C3a و C3b، واللذان يساعدان الخلايا البالعة على التعرف وتحييد مسببات الأمراض.

4. البروتين الرابط للمانوز Mannose-binding Protein (MBP):

- يرتبط بالسكريات الحاوية على المانوز والموجودة على سطح بعض العضيات الدقيقة الممرضة، ومن ثم يسهل على الخلايا البالعة التعرف عليها ومهاجمتها.



²² تطلب معايرته في انحلالات الدم، حيث أنه ينخفض في الحدثة الانحلالية.

²³ سيتم تناول المتعمة و تفاصيلها في محاضرة لاحقة.

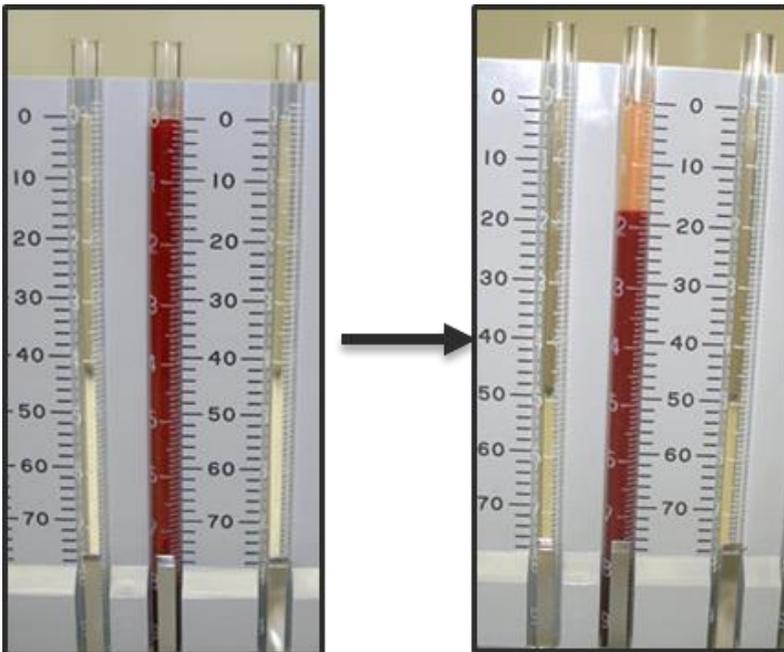
5. زيادة معدل تثفل الـ RBCs (*Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)*):

- ✓ **معدل تثفل الـ RBCs**: هو معدل ترسب الكريات الحمر خلال الساعة الأولى من أخذ العينة أي "المسافة التي تقطعها الكريات الحمر خلال الساعة الأولى من أخذ العينة".
- ✓ وسبب زيادة معدل التثفل هو ارتفاع تركيز بروتينات الطور الحاد (العامل السابق).

طريقة إجراء اختبار سرعة التثفل:

- يتم سحب كمية من الدم على مانع تخثر (EDTA أو الـ Sodium citrate).
- ثم توضع العينة في أنبوب زجاجي يدعى (ويستر غرين Westergren-Katz) مدرج من 0 إلى 200، وإبقاؤه بعد غلقه في وضع عامودي تماماً بعيداً عن الحركة أو الارتجاج أو التعرض لأشعة الشمس (في درجة حرارة الغرفة).
- الانتظار لمدة ساعة.
- يتم بعد ساعة قياس طول **عمود البلازما** أعلى الكريات (التي ترسبت)، فنقول إن معدل تثفل الكريات الحمر ESR هو مثلاً 30 ملم في الساعة الواحدة، فكلما كان عمود البلازما أطول أو كلما كان عمود الكريات الحمر أقصر، كانت سرعة التثفل أعلى.
- أي أن المسافة التي نقيسها هي المسافة التي قطعتها الكريات الحمراء حتى ترسبت.

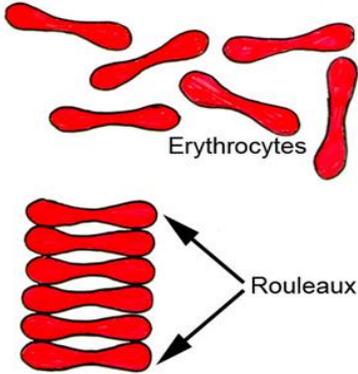
انتبه: الاختبار لا يتم على جهاز التثفل.



انظر إلى الأنبوب في الصورة اليمنى وكيف تبدو البلازما واضحة بعد ترسب الكريات الحمراء، ويُقرأ: 18 mm/hr.

٤ يتأثر معدل تثفل الـ RBCs بعدة عوامل، منها:

1. الـحدثية الالتهابية:



- كما نعلم يزداد تركيز بروتينات الطور الحاد في الـحدثيات الالتهابية، والتي تعمل بدورها على تخفيف التنافر بين الكريات الحمراء (والتي تملك أغشية سالبة الشحنة) وتسهيل ارتصاصها فوق بعضها البعض وتشكيل ظاهرة الـRouleaux²⁴.
- وبذلك نجد أنه يزداد الـ ESR في الـحدثيات الالتهابية.

2. احمرار الدم:

- لدينا هنا تعداد كريات حمر عال جداً، ومن ثم ستكون سرعة التثفل أقل وقد تكون معدومة، وذلك حتى بوجود حدثية التهابية.

3. فقر الدم وآفاته:

- فقر الدم بعوز الحديد :
 ↳ تكون سرعة التثفل عالية، ولكن ليس بسبب وجود حدثية التهابية وإنما بسبب فقر الدم (حيث الخضاب منخفض).
- فقر الدم المنجلي:
 ↳ يكون هنا شكل الكريات منجلي، وبالتالي سيكون هناك خلل في ارتصاص الكريات الحمر ومن ثم نقص في سرعة التثفل.
- تكور الكريات الحمر:
 ↳ خلل في شكل الكريات يسبب خلل في ارتصاصها ومن ثم نقص في سرعة التثفل.

4. العوامل الفيزيولوجية:

- يتأثر معدل تثفل الكريات الحمر بالعديد من العوامل الفيزيولوجية كالبدانة و العمر والجنس.

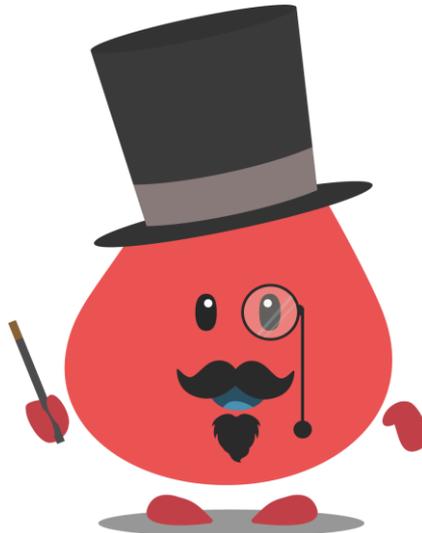
²⁴ ظاهرة الدناير، وهي لا تظهر في الحالة الطبيعية.

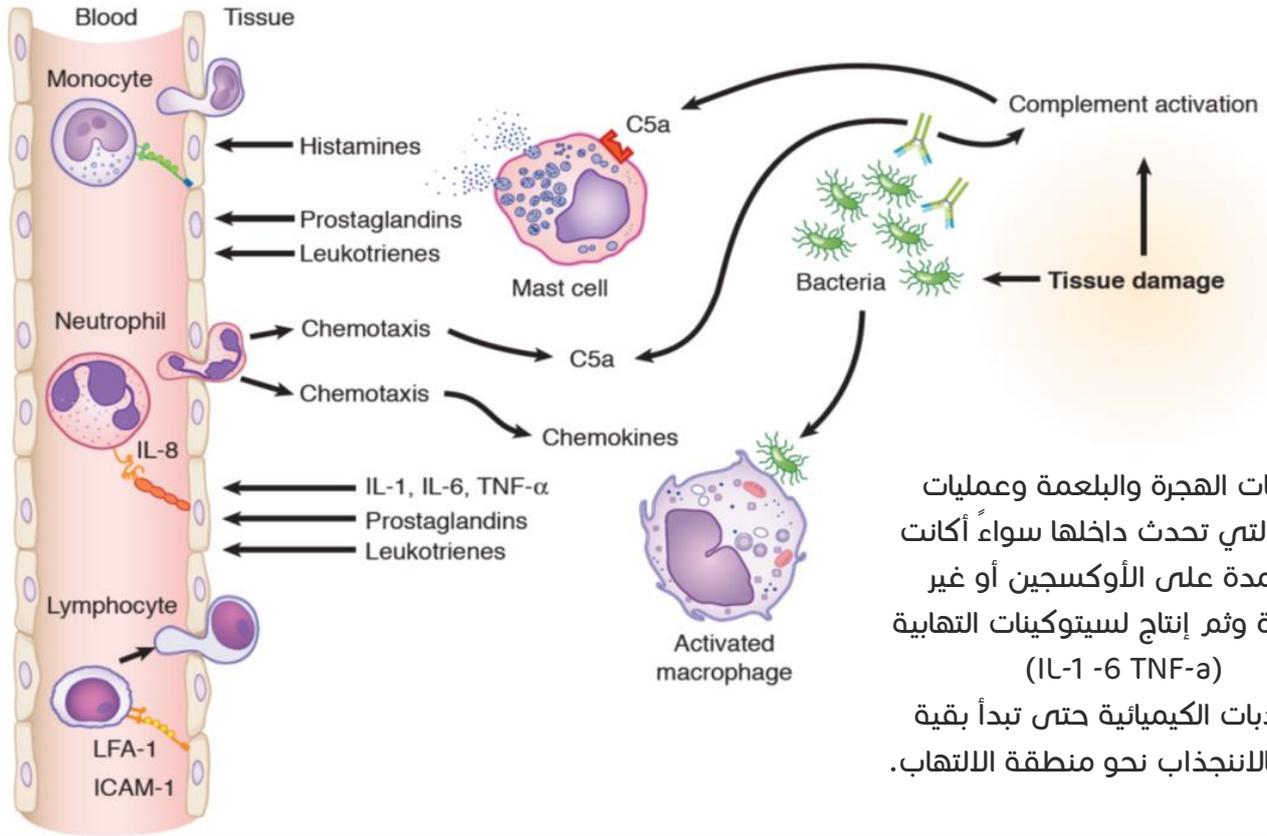
مما سبق نستنتج أن:

- العوامل التي تؤثر على سرعة التثفل مختلفة، ومنها:
 - ✓ عوامل مرضية تؤثر على شكل الكريات الحمر أو على تعدادها أو على بروتينات الطور الحاد.
 - ✓ عوامل فيزيولوجية.
- هنالك مجال مرجعي طبيعي يختلف بين الإناث والذكور مثلاً، وبين الأطفال والبالغين، وبالتالي هو اختبار **غير نوعي**، ومن أجل تفسير نتائج هذا الاختبار يتم ربطه مع الحالة السريرية ومع اختبارات أخرى.
- ترتفع وتنخفض سرعة التثفل بشكل بطيء، وقد تستمر بإعطاء قيمة مرتفعة بعد انتهاء الحادثة الالتهابية لفترة طويلة (أي أنها لا تعد مشعر في الوقت الحقيقي) وبالتالي لا يمكن الاعتماد على سرعة التثفل للتأكد من انتهاء الحادثة الالتهابية، ولهذا نعتمد على اختبار CRP لأن صعوده وهبوطه سريعان.
- ولذلك أصبحت اختبارات CRP (C-Reactive Protein) **مطلوبة أكثر في الحداثيات الالتهابية** مع أنها اختبارات غير نوعية أيضاً؛ لكنها تتجنب الأخطاء السابقة، كما أنها تؤمن مراقبة التطور العلاجي لدى المريض.²⁵

نتائج الحادثة الالتهابية الحادة

- ☒ شفاء كامل: بسبب السيطرة على العامل المثير، فالنسيج قادر على التجديد والعودة للحالة الطبيعية لأن الجزء المتأذي منه صغير.
- ☒ تندب (تليف): النسيج غير قادر على التجديد، فيستبدل بكمية كبيرة من الفيبرين على شكل نسيج ليفي.
- ☒ خراجات: نتيجة الأحماج الفطرية والجرثومية.
- ☒ التطور إلى **التهاب مزمن**.





عمليات الهجرة والبلعمة وعمليات القتل التي تحدث داخلها سواءً أكانت معتمدة على الأوكسجين أو غير معتمدة و ثم إنتاج لسيتوكينات التهابية (IL-1 -6 TNF-α) والجاذبات الكيميائية حتى تبدأ بقية الخلايا بالانجذاب نحو منطقة الالتهاب.

الالتهاب المزمن Chronic Inflammation

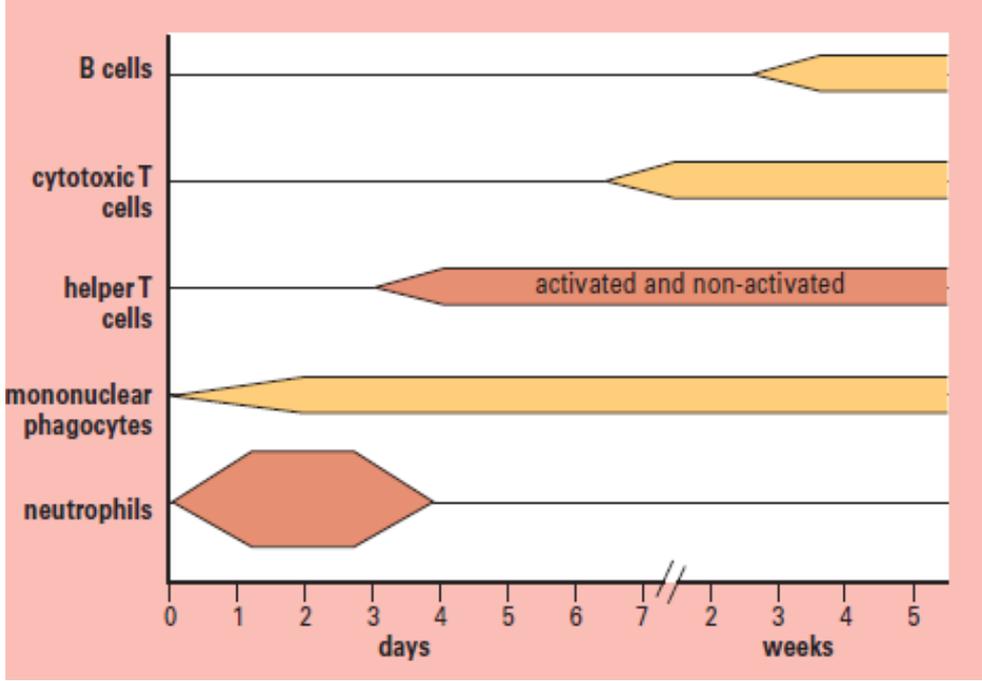
❖ يستجيب لهذا الالتهاب الخلايا المناعية الأولية وهي البالعات بالإضافة لخلايا مناعية تلائمية مثل اللمفاويات التائية، حيث يتم إنتاج سايتوكينات وأنزيمات تسبب استمرار أذية الخلايا (إزمان الأعراض)²⁶.

❖ يتم في حالات:

- خمج لفترة طويلة (السل والحمى التيفية)، أو التعرض للعوامل المهيجة Irritant لفترة مستمرة.
- تكرار الالتهاب الحاد مثل: التهاب اللوزات أو التهاب أذن وسطى أو التهاب الأنف.
- التهاب مزمن أولي: حيث تتواجد عناصر مرضية بعدد قليل (قليل الفوعة Low Virulence) ولم يتشكل الجواب المناعي بالشكل الأمثل لها، أو التهابات عقيمة Sterile Inflammation ناجمة عن دخول عناصر متعلقة ببعض المهن كحبات الغبار التي تدخل إلى الرئة (السحار الرملي Silicosis)²⁷.

²⁶ أرشيف

- أمراض المناعة الذاتية: كالتصلب المتعدد، التهاب كبد وكلية، والتهاب مفاصل رثياني.
- عوامل ممرضة داخل خلوية: الليشمانيا، الملاريا.
- الالتهاب الحبيبيومي.



يوضح المخطط المجاور الزمن المتتابع لدخول أنواع الكريات البيض المختلفة لمكان الحدثة الالتهابية. لاحظ دور العدلات في الالتهاب الحاد و دور اللمفاويات في الالتهاب المزمن.

أرشيف:

❖ الالتهاب الحبيبيومي:

- ✓ نوع مميز من الالتهاب المزمن.
- ✓ رد فعل مناعي متواسط بالخلايا (مؤخر).
- ✓ يكون العامل الممرض محاط بجدار مكون من تجمع البالعات المفعلة و الخلايا البشروية الكبيرة التي تتحد مع بعضها لتشكل خلايا عملاقة (عرطلة) متعددة النوى.
- ✓ معالجته أصعب لأنه يشكل حاجز يمنع وصول الأدوية الى العامل الممرض.

👉 أمثلة عنه:

1. بكتيريا Bacteria: السل TB، الجُدَام Leprosy، والسلفس بمرحلته الثالثة.
2. الطفيليات والفطور Parasites and Fungi.
3. معادن غير عضوية أو غبار Inorganic Metals or Dust: Silicosis and Berylliosis.
4. الساركويد.

الوسائط الالتهابية Inflammatory Mediators

- هي المسؤولة عن المظاهر الالتهابية.
- يكون مصدرها إما من البلازما أو من الخلية:

1. مشتقات البلازما Plasma-Derived:

- أي تشتق من عناصر بلازمية.
- هي عبارة عن أربع منظومات أنزيمية لها دور مهم في عملية الإرقاء Hemostasis وفي التحكم بالحدثية الالتهابية، وهي:
 - المتممة Complement
 - منظومة عوامل التخثر Coagulation Factors.
 - منظومة الكينين Kinins²⁸.
 - منظومة حل الفيبرين Fibrinolytic System.
- تكون في الحالة الطبيعية غير مفعلة Pro-Form وتتطلب تفعيلاً عند الحاجة لها (بعد الحدثية الالتهابية).

2. مشتقات خلوية Cell-Derived:

- منها ما يكون مُصنَّعاً مسبقاً Preformed ويفرز عند الحاجة مباشرة، وأهما: الهيستامين والسيروتونين (من الخلايا البدينة).
- ومنها ما يتم تصنيعه فقط عند الحاجة، وهي: البروستاغلاندينات والسيتوكينات.



²⁸ منظومة الكينين-كاليكارين: هي نظام إشاري، يلعب دوراً في كل من الالتهاب والتحكم بضغط الدم وتخثره، وأحد أهم وسائط هذه المنظومة هو البراديكينين.

جدول يُلخص أهم الوسائط الالتهابية...

| الوظيفة | المصدر الأساسي | الوسيط |
|--|---|--|
| تقلص العضلات الملساء ، نزع تحبب الخلايا البدينة. | المتممة C3 | C3a |
| تقلص العضلات الملساء ، نزع تحبب الخلايا البدينة، زيادة نفوذية الأوعية الشعرية ، الجذب الكيميائي للعدلات والبالعات، وتفعيل العدلات. | المتممة C5 | C5a |
| زيادة نفوذية الأوعية الشعرية، تقلص العضلات الملساء ، توسيع الأوعية، الألم (منبه). | Kinin System (Kininogen) | البراديكينين Bradykinin |
| زيادة نفوذية الأوعية الشعرية ، الجذب الكيميائي للعدلات والبالعات. | Clotting system نظام التخثر | الببتيد الفيبريني والفيبرين Fibrinopeptides and Fibrin (Breakdown products) |
| توسيع الأوعية، زيادة فعالية البراديكينين والهيستامين في زيادة النفوذية الوعائية | الخلايا البدينة Cyclo-Oxygenase Pathway ²⁹ | البروستاغلاندينات Prostaglandin E2(PGE2) |
| الجذب الكيميائي للعدلات، تؤازر البروستاغلاندينات في زيادة النفوذية الوعائية . | الخلايا البدينة، Lipoxygenase Pathway ³⁰ | اللوكوترينات Leukotriene B4 ³¹ (LTB4) |
| زيادة النفوذية الوعائية، تقلص العضلات الملساء . | Lipoxygenase Pathway | اللوكوترين LTD4 |

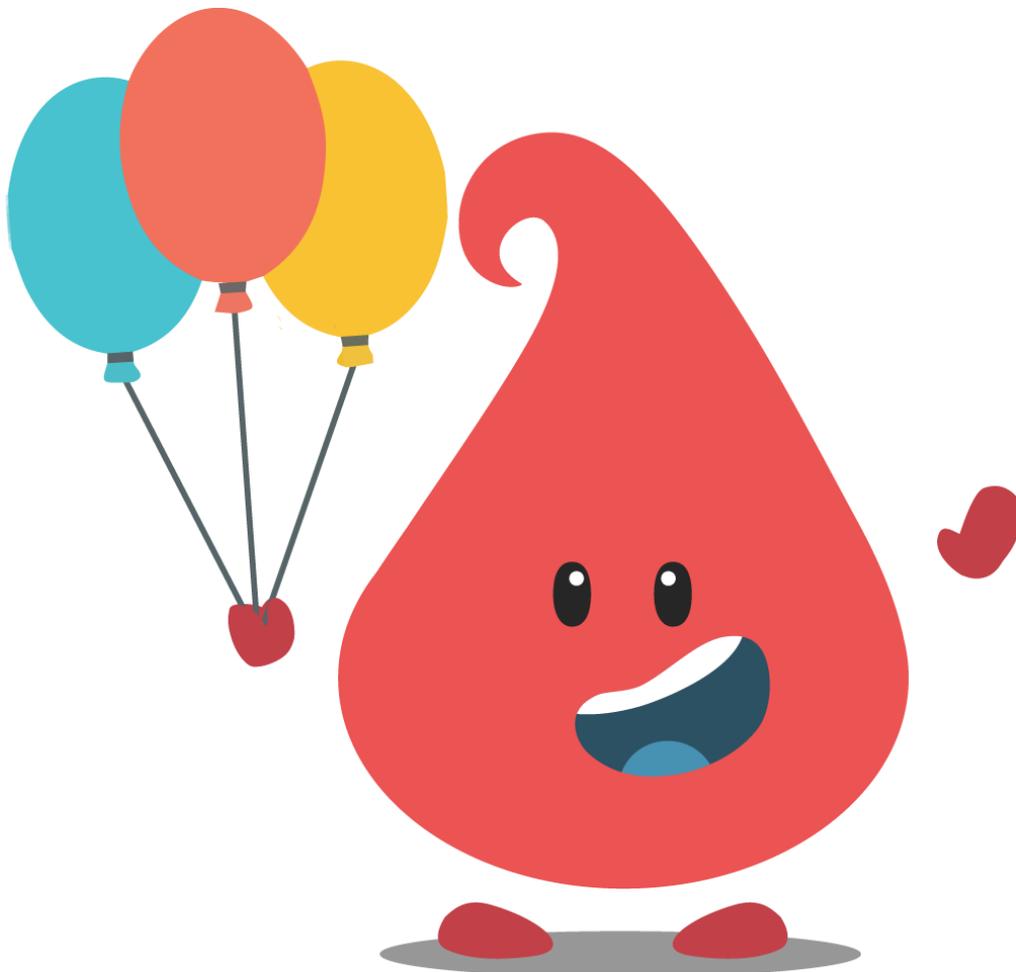
²⁹ هو أحد سبل تصنيع البروستاغلاندينات مثل البروستاسايكلين، وذلك ابتداءً من حمض الأرشادونيك.

³⁰ هو أحد السبل لانتاج الليكوترينونات ابتداءً من حمض الأرشيدونيك.

³¹ الوظيفة الأساسية للوكوترينون B4 هي جذب العدلات إلى المنطقة الالتهابية.

| | | |
|---|--|--|
| زيادة النفوذية الوعائية، تقلص العضلات الملساء، الجذب الكيميائي. | الخلايا البدينة، الكريات البيض المحبة للأساس. | الهستامين Histamine |
| زيادة النفوذية الوعائية، تقلص العضلات الملساء. | الصفائح الدموية، الخلايا البدينة (عند القوارض) | 5-هيدروكسي تريبامين (السيروتونين) 5HT-Serotonin |
| إطلاق الوسائط من الصفائح الدموية، زيادة النفوذية الوعائية، تقلص العضلات الملساء، تفعيل العدلات. | الكريات البيض المحبة للأساس، العدلات، البلعميات. | العامل المفعّل للصفائح الدموية Platelet Activating Factor (PAF) |
| تحديد موقع (هدف) وحيدات النوى، ومفصّصة النوى (جذب كيميائي). | الخلايا البدينة، الخلايا البطانية، وحيدات النوى، اللمفاويات. | IL8 (CXCL8) |

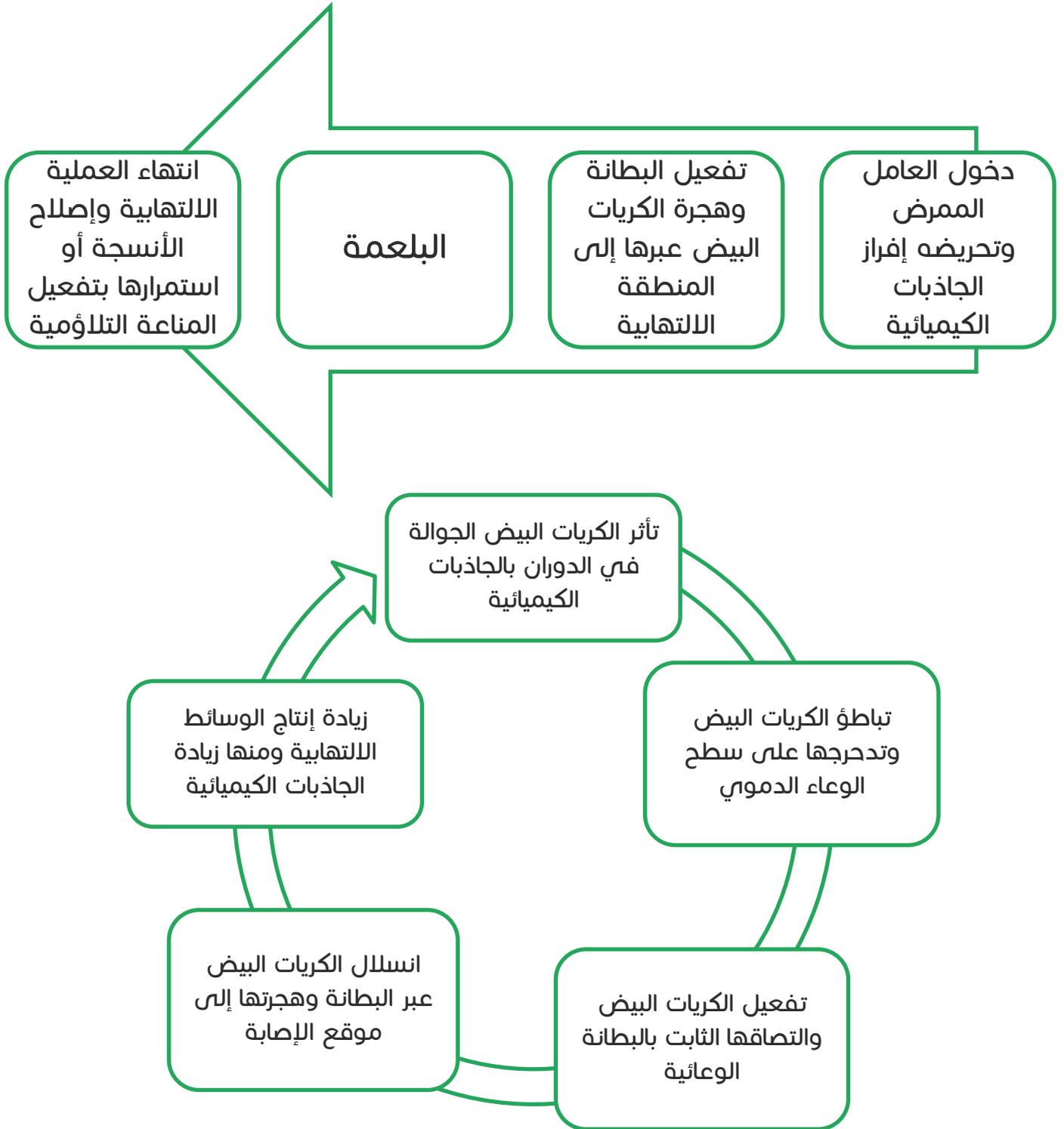
من جدول الوسائط الالتهابية نلاحظ أن أغلب الوسائط الالتهابية تلعب دوراً في زيادة النفوذية الوعائية، وفي تقبض العضلات الملساء.

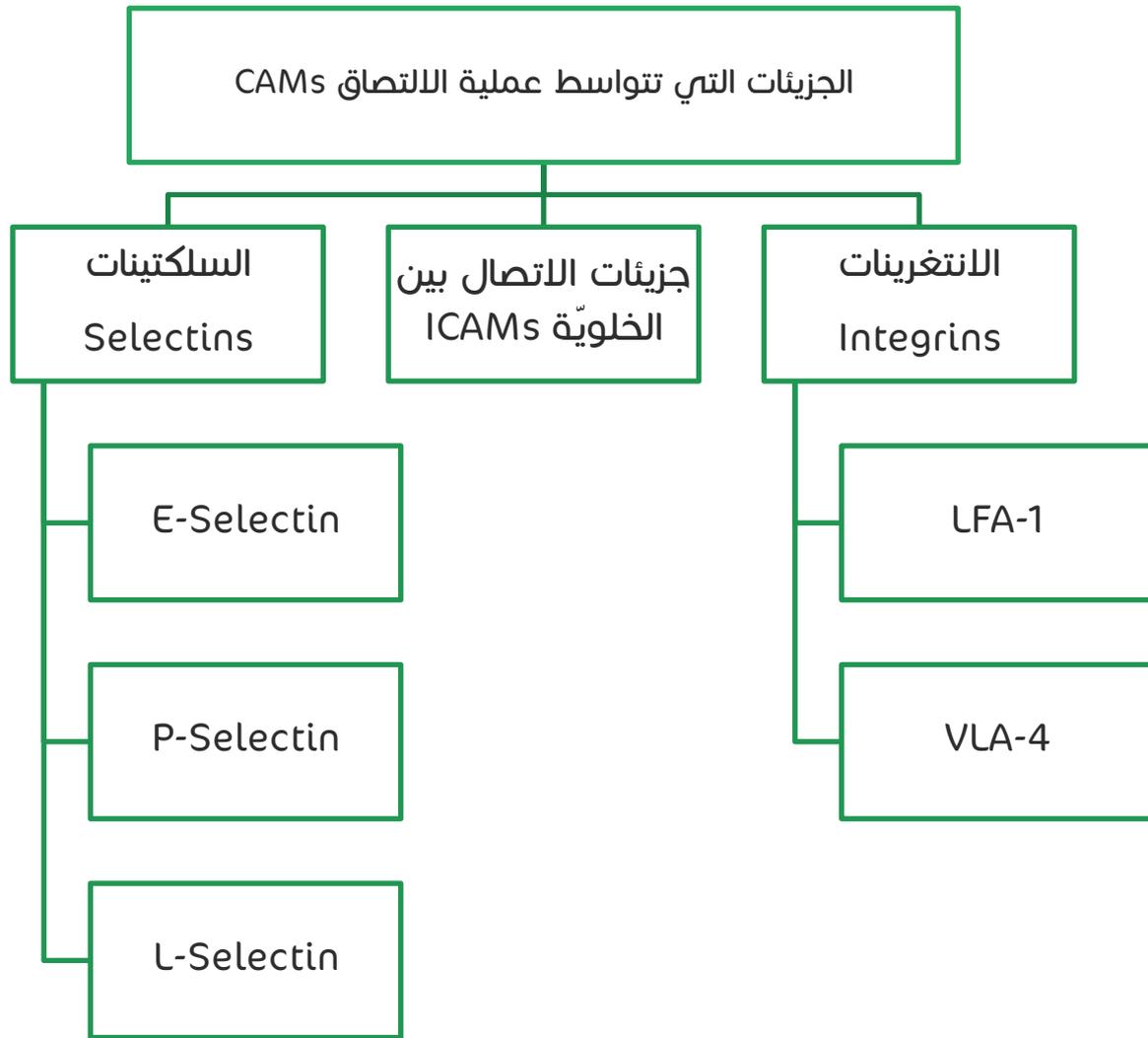


Overview * _ *

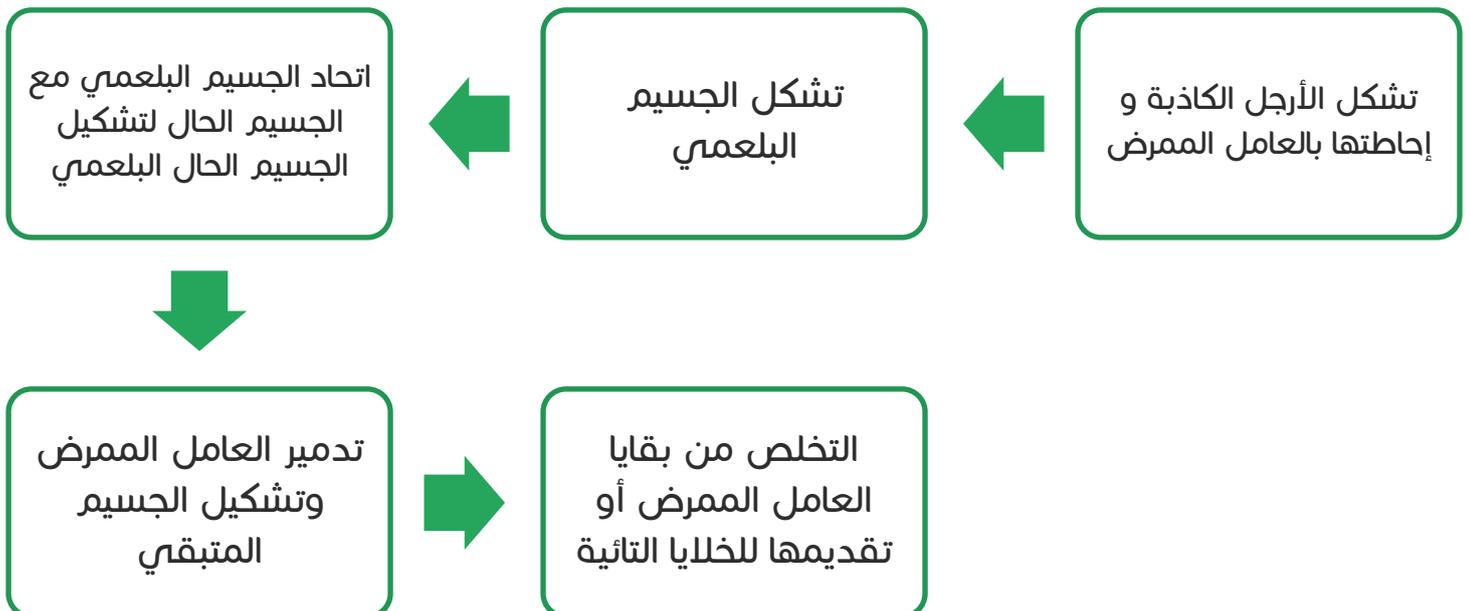
✓ الحدثية الالتهابية: هي ارتكاس نسيجي الهدف منه إيقاف الإذية.

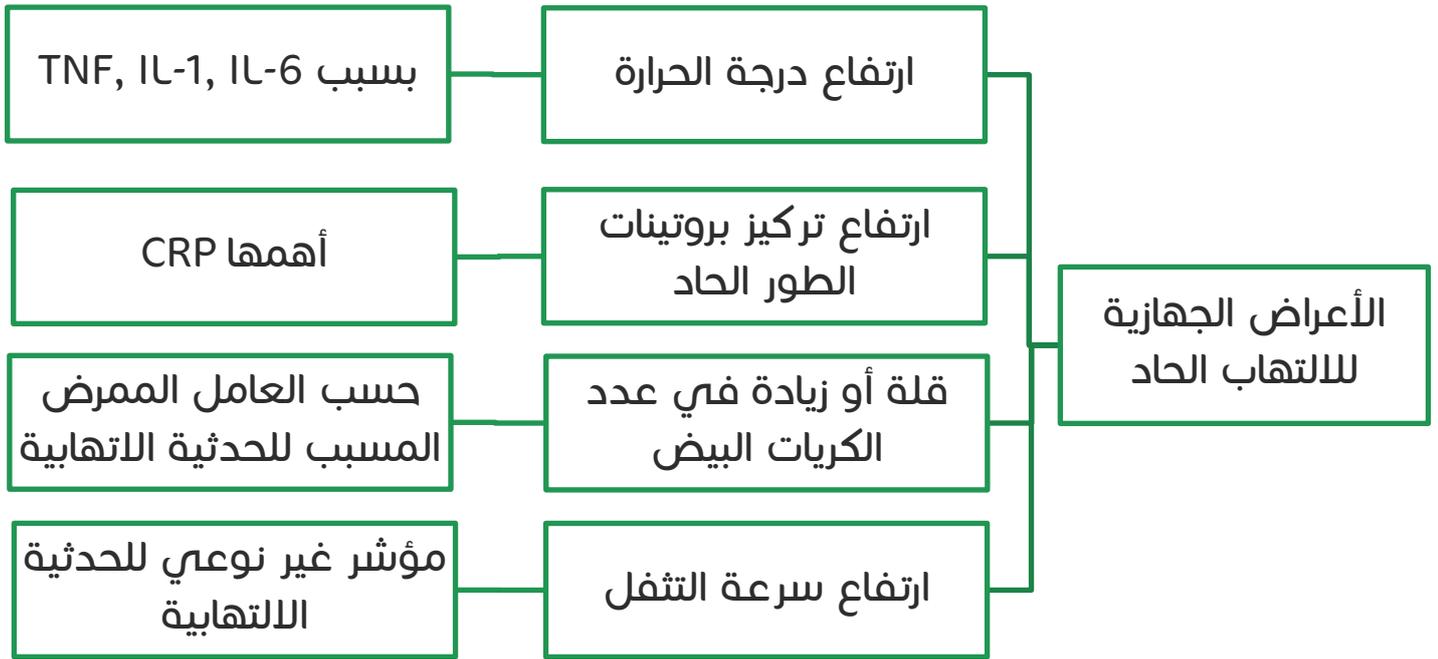
مراحل الحدثية الالتهابية





مراحل عملية البلعمة:





| التهاب المزمن Chronic | الالتهاب الحاد Acute | |
|---|--|--|
| البالعات واللمفاويات | العدلات بشكل أساسي والحمضات والخلايا البدنية | الخلايا Cells |
| السايتوكينات من البالعات والخلايا التائية | المتحسسات والبروستاغلاندينات والسايتوكينات والأمينات المنشطة وعائياً (الهستامين والبراديكينين) | الوسائط الالتهابية Chemical Mediators |
| ورم حبيومي - طفح - تليف | احمرار - ألم - تورم - قيح (العدلات) | العلامات Signs |
| في حالات المناعة الذاتية | تأق (الارتكاسات الأليرجية) وخراجات | سريرياً |



فيديو عرضته الدكتورة يوضع عملية
البلعمة



فيديو عرضته الدكتورة يوضع عملية
هجرة الكريات البيض

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا ^ __ ^
لا تنسونا من صالح دعائكم



RBCs