بسمه تعالی

برنامه درس ایمنی شناسی دانشجویان رشته پرستاری

شماره جلسه	عنوان مطلب	نام مدرس
جلسه ۱	تاریخچه، مقدمات ایمونولوژی و ارگان های سیستم ایمنی	دکتر نوروزیان
جلسه۲	آنتی ژن و آنتی بادی	"
جلسه ۳	ایمنی ذاتی و اکتسابی	"
جلسه ۴	کمپلمان و پاسخ التهابی	"
جلسه ۵	**امتحان میان ترم**	"
جلسه ۶	ایمنی در برابر عفونت ها	"
جلسه ۷	ازدیاد حساسیت تیپ I، II ، III، IV	"
جلسه ۸	بیماری های خودایمنی و نقص ایمنی	"
جلسه ۹	واکسن	"
جلسه ۱۰	جلسه آزمایشگاه تعیین گروه خونی، تستCRP، RF، β-HCG	"

جلسه اول

ایمونولوژی در یک نگاه

ایمنی میزان مقاومت بدن در مقابل بیماریها است. مجموعه سلولها، بافتها و مولکولهایی که در برابر عوامل بیماریزا، مقاومت ایجاد می کنند، سیستم ایمنی را تشکیل می دهند و ایمنولوژی شاخه ایی از علوم پزشکی است که به شناسایی اجزا و عملکرد سیستم ایمنی می پردازد. واکنش هماهنگ شده که همکاری موثر این سلولها و مولکولها را در دفاع در مقابل میکروبهای بیماریزا سبب می شود، پاسخ ایمنی می نامند.

مستندات تاریخی پایه های علمی ایمنی شناسی را به هزاره قبل از میلاد مسیح (ع) می رساند.مصونیت نسبت به سموم از زمان مهرداد ششم (حکومت ۶۳ -۱۲۱ق م) نزد ایرانیان شناخته شده بود . این پادشاه نسبت به اطرافیان و حتی مادرش مشکوک بود و ترس از مسمومیت باعث گردید تا نامبرده در مورد انواع زهرها مطالعه نموده و در طی آزمایشات اطلاعات پزشکی بسیاری بدست آورد.او هر روز مقداری بسیار کم (زیر حد کشنده) سم ارسنیک را خورده و به تدریج به مقدار آن اضافه کرد تا جایی که توانست نسبت به مقادیر کشنده این سم مقاوم شود .او مدتها با دولت روم جنگید درآخرین جنگ برای آنکه اسیر رومیان نشود جامی لبالب از زهر را سر کشید ولی زهر بر او اثر نکرد .او به ناچار از یکی از سربازانش خواست تا اورا بکشد . بعد از آن معلومات پزشکی مهرداد مورد توجه و استفاده فاتحان رومی قرار گرفت.

در قرن یازدهم میلادی پزشکان چینی کودکان خود را مجبور به استنشاق ذرات زخم های خشک شده آبله می کردند .در قرن هیجدهم خانم ورتلی مونتاگو این روش را در کشور انگستان اشاعه داد.البته این نوع واکسیناسیون موجب مشکلاتی از جمله مرگ ومیر افراد می شد.

در اواخر قرن هیجدهم ادواردجنر برای اولین بار متوجه شد که دخترانی که از گاوها شیر میدوشند بر اثر تماس با گاو مبتلا به آبله گاوی در مقابل آبله انسانی مقاوم میشوند.در سالهای بعد لوئی پاستور به افتخار کشف جنر اصطلاح واکسین را وضع کرد که مشتق از کلمه لاتین واکسا Vaccaبه معنای گاو ماده می باشد .

سیستم ایمنی از مجموعه متنوعی از سلولها تشکیل شده است . سلولهای ایمنی نه تنها از نظر فعالیت فیزیولوژیک بلکه از نظر شکل، اندازه همچنین خصوصیات متابولیکی با یکدیگر تفاوتهایی دارند . سلولهای سیستم ایمنی نه تنها در گردش خون و لنف بلکه به صورت پراکنده در تمام نسوج بدن و بصورت مجتمع در اعضاء و بافتهای لنفاوی مشاهده می شوند. تراکم سلولهای مذکور در بافتها , به نقش بافت و نزدیکی آن به محوطه های تو خالی ، بستگی دارد.. بافتهای مجاور سطوح خارجی بدن نیاز بیشتری به حضور دائم سلولهای ایمنی دارد. بعنوان مثال، مخاطات از حیث تنوع، گسترش و فراوانی سلولهای ایمنی غنی تر می باشند و بافت چربی و عضله فاقد بسیاری از سلولهای ایمنی است و مغز به دلیل عملکرد ویژه حیاتی خود واجد سدی است که مانع دخول بسیاری از سلولها میشود(مگر در موارد خاصی مثل برخی عفونتها).سلولهای ایمنی عمدتا در خون و اندامهای لنفاوی دیده می شوند.

به هنگام سانتریفوژ خون مایع شفاف متمایل به زرد در سطح قرار میگیرد که سرم نامیده می شود . سرم از ۲ قسمت تشکیل شده است:از ۹۰ ٪ آب و ۱۰٪ مواد محلول متنوع

دسته ای از این مواد محلول آنتی بادی ها هستند که درایجاد ایمنی دخالت دارند. از سایر مواد محلول چه به خاطر دارید؟

قسمت سلولی که بعد از سانتریفوژ کردن می توان آن را با چشم غیر مسلح به صورت دو لایه مجزا مشاهده کرد: گلبولهای قرمزدر لایه زیرین و لکوسیت ها به رنگ سفید در لایه ای روئین قرار دارند. لایه نازکی از پلاکت ها روی لکوسیت ها را میپوشاند که با چشم غیر مسلح قابل تشخیص نیست.

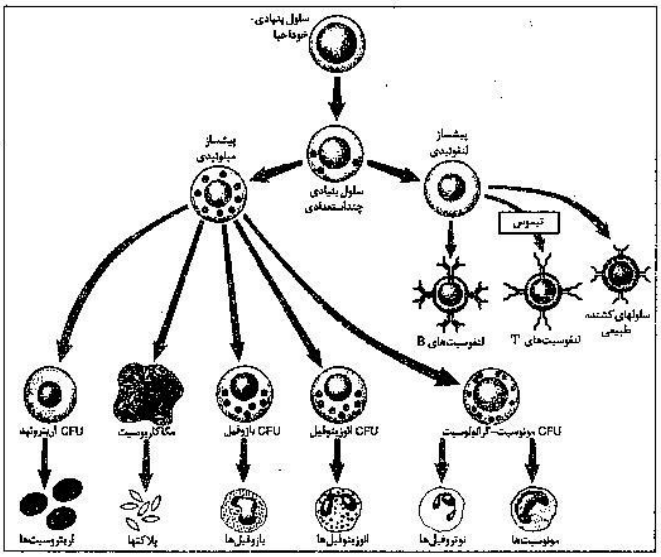
لکوسیتها مهمترین سلولهای سیستم ایمنی هستند .لکوسیت ها بصورت معلق در خون در سراسر بدن گردش می کنند. این سلولها هنگام گردش در خون بشکل کروی می باشند ولی هنگام مواجه شدن با یک بستر جامد توانایی پهن شدن دارند. تعداد لکوسیت ها در خون بر حسب سن، جنس و شرایط فیزیولوژیک متغیر است در بالغین طبیعی تقریباً ۱۰۰۰۰ ـ ۶۰۰۰ لکوسیت در میکرولیتر خون وجود دارد.

لکوسیتها قادرند در فرایندی ویژه، حضور آنتی ژن رابا گیرنده های سطحی شناسایی کرده وپس از شناسایی،تحریک می شوند.(به نظر شما تحریک شدن سلول یعنی چه؟) سپس از نظر خصوصیات مورفولوژیک و بیوشیمیایی متحول و دگرگون میشوند و اقدام به اعمالی مانند بیگانه خواری و یا تولید آنتی بادی می نمایند.

تمامی سلولهای ایمنی در مغز استخوان و از یک سلول ریشه ایی چند قوه ایی pluripotent stem cellساخته می شوند.این سلول تمایز یافته و به دونوع سلول پیشساز تبدیل می شود:

Common lymphoid progenitor که به لنفوسیتهای T لنفوسیتهای B و سلولهای کشنده طبیعی (natural killer cells)تبدیل می شوند .

Common myeloid progenitor که به اریتروسیتها, پلاکتها, بازوفیل ها ,ماست سلها,ائوزینوفیل ,نوتروفیل ,منوسیت ,ماکروفاژ و سلولهای دندریتیک تبدیل می شوند.



شکل ۷-۲ خونسازی.
تصویر شجره تکامل دودمان‌هایی مختلف سلولهای خونی را نشان می‌دهد. در فصل یازدهم اثر سایتوکاینها در خونسازی تشریح خواهد شد (شکل ۱۸-۱۱).
CFU: واحد ایجادکننده ردهٔ خونساز

لکوسیتها به دو دسته گرانولوسیت و آگرانولوسیت تقسیم می شوند.

گرانولوسیتها:

گرانولوسیت ها دو نوع گرانول دارند: گرانولهای اختصاصی که عملکردهای اختصاصی دارند و گرانولهای آزروفیلیک که در حقیقت لیزوزومها و سایر مواد میکروب کش هستند. هسته گرانولوسیت معمولا دو یا تعداد بیشتری لوب دارد. بازوفیل ها ,ائوزینوفیل و نوتروفیلها انواع سلولهای گرانوسیت هستند.

کلیه گرانولوسیت ها قدرت تکثیرنداشته و طول عمری درحدود چند روز دارند.آنها از طریق آپوپتوز در بافت همبند می میرند.

ائوزینوفیل ها دارای گرانولهای اختصاصی هستند که با رنگ اسیدی بنام ائوزین رنگ می گیرند .ائوزینوفیل ها سلول اصلی در مبارزه با انگلها هستند.

به نظر شما گرانولهای اختصاصی نوتروفیل با چه رنک می گیرد؟ نوتروفیل ها قویترین بیگانه خوارند .

گرانولهای اختصاصی بازوفیل با ماده رنگی قلیایی رنگ می گیرند. گرانولهای اختصاصی بازوفیل ها حاوی هیستامین و هپارین هستند.بازوفیل،و مانند همتای آن در بافت به نام ماست سل، مجریان اصلی ایجاد التهاب و آلرژِی هستند.

آگرانوسیت ها :

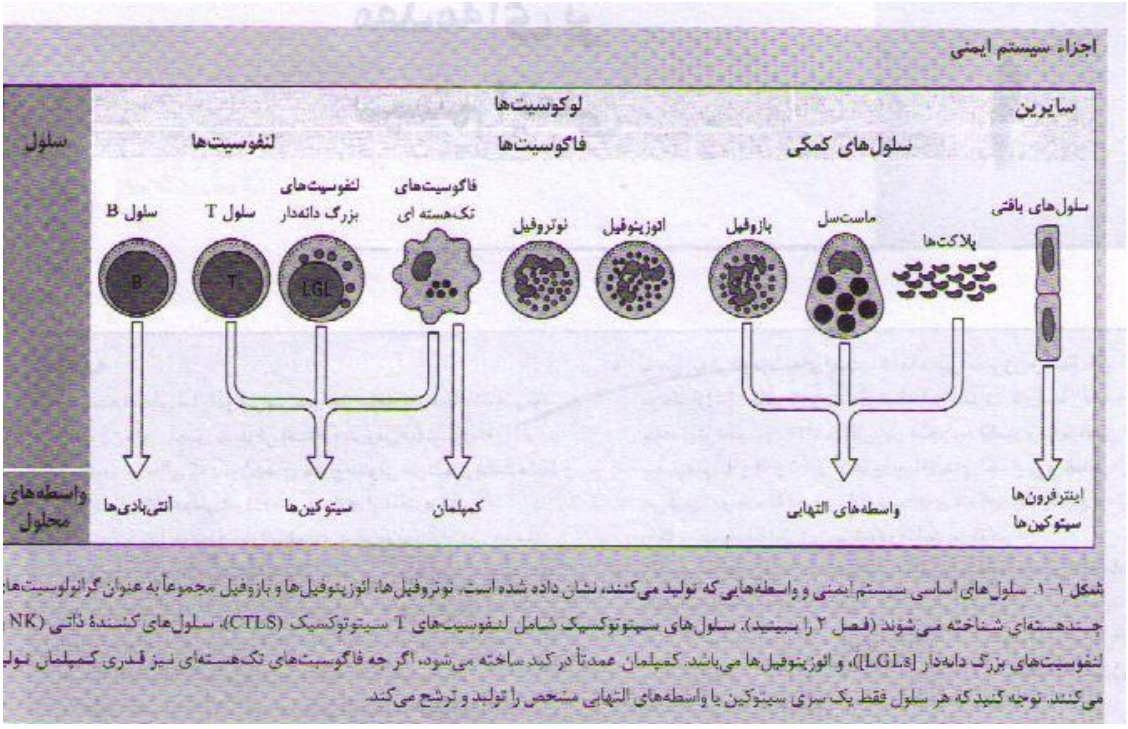
آگرانولوسیت ها گرانولهای اختصاصی ندارند ولی دارای لیزوزوم هستند ,هسته آنها گرد است. منوسیت، ماکروفاژ, لنفوسیتها وسلولهای دندریتیک انواع سلولهای آگرانوسیت هستند. منوسیت قدرت فاگوسیتوز داشته و بعد از ورود به بافت به ماکروفاژ تبدیل می شوند.ماکروفاژها سلولهای بیگانه خوار قوی , سلولهای عرضه کننده آنتی ژن و منبع تولید سایتوکاین هستند وعمر بسیار طولانی از مشخصه بارز آنهاست.

نوتروفیل ها

یشترین درصد گلبولهای سفید در خون ، عمر آن ۶ ساعت در خون که یا می میرند و یا وارد بافت می شوند. در عفونتهای باکتریایی افزایش می یابند. نخستین سلول در التهاب حاد و اولین خط دفاعی علیه باکتریهای خارج سلولی است. مانند ماکروفاژ ها خاصیت سیتوتوکسیسیتی دارند که با واسطه IgG و IgA این کار را انجام می دهند. محتوای آنزیمی این سلولها از ماکروفاژها خیلی بیشتر است.

سلولهای دندریتیک:

سلولهای دندریتیک در جریان خون به میزان کم ودر بافتهای لنفاوی به وفور حضور دارند.این سلولها قویترین سلولهای عرضه کننده آنتی ژن هستند.این سلولها را به خاطر برخورداری از زوائد بلند سیتوپلاسمی (مانند سلولهای عصبی), سلولهای دندریتیک نامیده اند.سلولهای دندریتیک آنتی ژن را پرورده و به سلولهای Th عرضه میکنند .سلولهای دندریتیک موجود در اپی درم پوست و غشاهای مخاطی سلولهای لانگرهانس نام دارند.



شکل ۱-۱. سلول‌های اساسی سیستم ایمنی و واسطه‌هایی که تولید می‌کنند، نشان داده شده است. نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل مجموعاً به عنوان گرانولوسیت‌ها، چندهسته‌ای شناخته می‌شوند (فصل ۲ را ببینید). سلول‌های سیتوتوکسیک شامل لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLS)، سلول‌های کشندهٔ ذاتی (NK) لنفوسیت‌های بزرگ دانه‌دار [LGLs])، و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. کمپلمان عمدتاً در کبد ساخته می‌شود، اگر چه فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای نیز قدری کمپلمان تولید می‌کنند. توجه کنید که هر سلول فقط یک سری سیتوکین یا واسطه‌های التهابی مشخص را تولید و ترشح می‌کند.

لنفوسیت ها:لنفوسیتها ۲۰ تا ۴۰٪ گلبولهای سفید بدن و۹۹٪ سلولهای لنف را تشکیل میدهند. لنفوسیتها به سه دسته تقسیم می شوند:

لنفوسیت B

لنفوسیت T

Natural Killer (NK) cell

لنفوسیتهای B , T در ایجاد ایمنی اختصاصی و سلولهای NK اگر چه لنفوسیت هستند ولی در ایجاد ایمنی ذاتی نقش دارند.

بافتهای لنفاوی

دستگاه ایمنی مانند سایر دستگاههای بدن مختص به اعضاء خاصی نیست. این سیستم مشتمل بر تعدادی اعضا و سلول ها است.

جهت هر چه مطلوب تر ساختن ارتباطات سلولی موردنیاز جهت آغاز پاسخ های دفاعی اختصاصی، سلول های دفاعی در بافت های خاص به نام اعضای لنفاوی تجمع یافته اند. عمده ترین سلول های موجود در این اعضا عبارتند از:لنفوسیت ها وماکروفاژ وسلول های دندریتیک.

اعضای لنفاوی به دو دسته تقسیم می شوند:

اعضای لنفاوی اولیه یا مرکزی یا زایا ـ در این اعضاء تولید و بلوغ لنفوسیت ها رخ می دهد و سلولها تمام مشخصات (مانند انواع CD و رسپتورها)لازم برای آنتی ژن را کسب میکنند. از جمله این اعضا می توان به تیموس، مغز استخوان، کبد جنینی و کیسه زرده جنین اشاره کرد.

اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی ـ لنفوسیت ها پس از بلوغ، به این اعضا مهاجرت نموده و منتظر برخورد با عوامل بیگانه (نظیر آنتی ژن) می شوند. نمونه این اعضا مغز استخوان,طحال و گره های لنفاوی می باشند. بافت های لنفاوی وابسته به مخاط و پوست را نیز جزو اعضای لنفاوی ثانویه طبقه بندی می کنند. اعضای لنفاوی ثانویه را بر اساس اینکه آیا کپسولی از جنس بافت همبند آنها را احاطه کرده یا خیر به دو گروه تقسیم می کنند:اعضای لنفاوی کپسول دار شامل غدد لنفاوی و طحال و اعضای لنفاوی بدون کپسول شامل مغز استخوان,بافت لنفاوی وابسته به مخاط (لوزه ها,آپاندیس, پلاک های پی یر) ,بافت های لنفاوی وابسته به پوست.

مغز استخوان (Bone Marrow)

مغز استخوان، مشتمل بربافت نرمی است که درون بسیاری از استخوان های بدن حضور داشته و محل تشکیل تمام سلول های خونی می باشد. سلولهای پیشساز سلولهای خونی در فضاهای مابین داربست اسفنجی شکل فراردارند . سلولهای داربستی و ماکروفاژهای مغز استخوان با تولید سایتو کاینهای خونساز موجب تکثیر و بلوغ سلولهای بنیادی میشوند. لنفوسیت های B در این مکان تکامل یافته و بالغ میشوند. لازم به ذکر است که در همین مکان سلولهای B که قدرت اتصال به آنتی ژنهای خودی داشته باشند حذف می شوند(پدیده انتخاب منفی) و سایر سلولهای B امکان بقا پیدا میکنند(پدیده انتخاب مثبت).

طی تکامل جنینی، تولید تمام سلول های خونی که از آن، تحت عنوان هماتوپویز یاد می شود، ابتدا در جزایر خونی کیسه زرده و سپس در کبد و طحال اتفاق می افتد. این وظیفه، به تدریج به عهده مغز استخوان، به ویژه مغز مربوط به استخوان های پهن، گذاشته می شود.

تیموس

تیموس، در مقابل آئورت از انتهای تیروئید تا روی قلب کشیده شده است.وظیفه تیموس تامین محیطی مناسب برای تکثیر و بلوغ سلولهای نابالغ T(تیموسیت) می باشد. تیموس واجد دو لوب راست و چپ است که توسط بافت همبندی به یکدیگر متصل شده اند. اطراف تیموس را کپسول ظریفی از بافت همبندی احاطه کرده که از این کپسول، تیغه های متعددی جدا شده و به درون تیموس امتداد می یابند، هر لوب، به وسیله این تیغه های فیبروزه، به لبول های متعددی تقسیم می شود که هر لبول مشتمل بر یک قسمت قشری یا کورتکس و یک قسمت مرکزی به نام مدولا می باشد. در سرتاسر تیموس، به سلول های اپی تلیال برخورد می کنیم . سلولهای بنیادی ای که قرار است تا در تیموس به صورت لنفوسیت های T تکامل پیدا کنند، از مغز استخوان برخاسته به تیموس مهاجرت می کنند.پس از نفوذ به تیموس ، سلولهای T در حال تکامل (تیموسیتها)در ابتدا در قشر سکونت می کنند و در تماس با سلول های اپی تلیال گام بعدی تکامل را بر می دارند. سلول های اپی تلیال در ناحیه قشر شبکه ایی در هم پیچیده ساخته که تماس نزدیک با تیموستها را ممکن می سازدو با تولید هورمون های تیموسی و مولکولهای سطحی نقش مهمی در تکامل تیموسیتها دارند.به همین دلیل به این سلولها سلولهای پرستار (nursing cell) می گویند.

تیموس محل نهایی تمایز وگزینش لنفوسیتهای T است در خلال این روند لنفوسیتهای تیموس دستخوش میتوزهای متعدد می شوند. اما بیش از ۹۵٪ آنها از طریق آپوپتوز از میان می روند. لنفوسیتهایی که از میان برداشته می شوند آنهایی هستند که قادر به اتصال به ملکولهای MHC نیستند ویا که نسبت به آنتی ژنهای خودی واکنش نشان می دهند. سلولهای بالغ واجد شرایط زنده مانده واجازه عبور به ناحیه مدولا را پیدا می کنند و از آنجا وارد جریان خون می شوند.

قسمت قشری یا کورتکس، واجد مجموعه متراکمی ازسلولهای T نابالغ است، در حالی که در قسمت مدولا، تعداد کمتری از لنفوسیت ها حضور دارند،

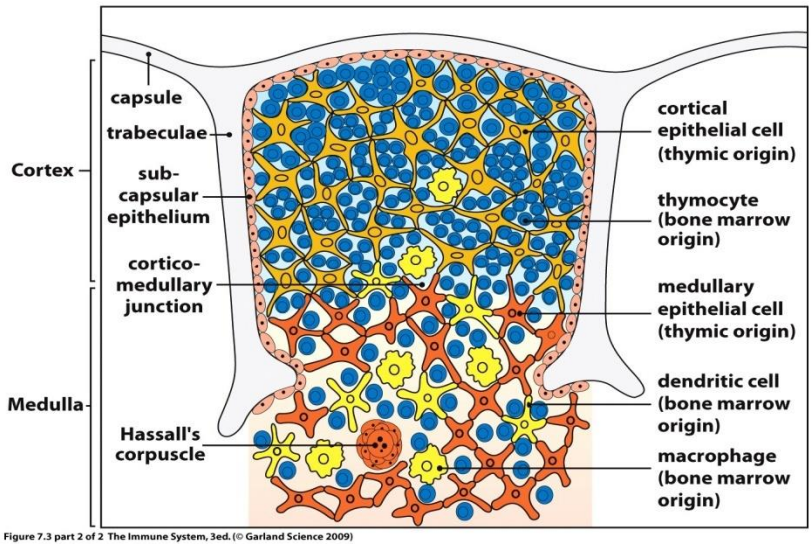


Figure 7.3 part 2 of 2 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

گره های لنفاوی

گره ها یا عقده های لنفی اندام های لوبیایی شکل کپسول داری هستند که در طول رگ های لنفاوی سراسر بدن واقع شده اند. اندازه آنها از چند میلی متر تا بیش از دو سانتی متر متغیر است. تمام لنف حاصل از مایع بافتی حداقل از یک عقده، فیلتر شده و سپس به دستگاه گردش خون باز می گردد. عقده های لنفی مجموعه ای از فیلترهای ردیف شده ای می باشند که در دفاع بدن بر علیه میکروارگانیسمها و سلولهای توموری اهمیت دارند.

عقده ها در زیر بغل وکشاله ران در طول عروق بزرگ گردن وبه تعداد زیاد در قفسه سینه وشکم بخصوص در مزانتر وجود دارند . مویرگهای لنفاوی به عروق لنفاوی کوچک تخلیه می شوند که قبل از اینکه به جریان خون بریزند حداقل از یک عقده لنفی می گذرند. عروق لنفی که لنف را به عقده لنفی حمل می کنند عروق آوران (afferent vessels) نامیده می شوند وآنها که لنف را از آن دور می کنند عروق وابران (efferent vessels) نامیده می شوند

هر گره لنفاوی، توسط کپسولی از جنس بافت همبندی غنی از کلاژن احاطه شده که ترابکولهایی به داخل گره می فرستد.کپسول توسط تعداد زیادی از رگ های لنفاوی آوران، در نقاط مختلف سوراخ می گردد. عقده های لنفی یک کناره محدب ویک فرو رفتگی مقعر بنام ناف (hilum) دارند اعصاب وشرائین که از این نقطه وارد گره و وریدها وعروق لنفاوی از گره خارج می شوند.

یک گره لنفاوی را می توان به سه بخش مختلف تقسیم کرد که عبارتند از قسمت قشری یا کورتکس، قسمت پاراکورتکس یا قسمت عمقی کورتکس و قسمت مرکزی یا مدولا. در سطح کورتکس خارجی سینوس زیر کپسولی وجود داردکه در خارج توسط کپسول و در داخل بوسیله کورتکس خارجی محدود شده است . این سینوس ساختمان شبکه مانندی دارد که از سلولهای ایمنی بخصوص ماکروفاژ تشکیل شده است.

سه قسمت کورتکس , پاراکورتکس و مدولا از لحاظ جمعیت های سلولی با یکدیگر تفاوت دارند، خارجی ترین قسمت یا کورتکس متشکل از شبکه ای از سلولها و رشته ها ی بافت همبند می باشد که درون آنٌ لنفوسیت های B(عمدتا) ,ماکروفاژها ونوع خاصی از سلول های دندریتیک بنام سلول های دندریتیک فولیکولی وتعداد کمی سلول T دیده می شود.

لنفوسیتهای B در کورتکس در سازمانهایی بنام فولیکول سازمان یافته اند . لنفوسیتهای B موجود در فولیکولها در صورت تماس با آنتی ژنها واکنش نشان می دهند واز طریق میتوز تکثیر می یابند . در مرحله بعد سلولها در حال میتوز در حین مهاجرت به مدولا به پلاسماسل های سازنده آنتی بادی تمایز می یابند.

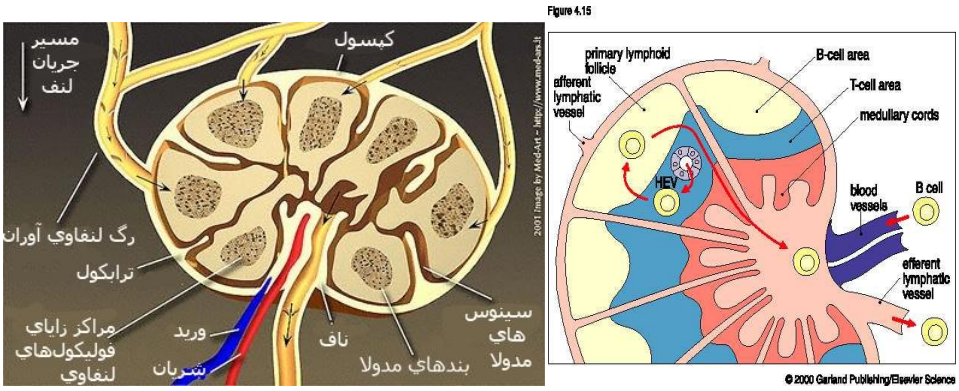
قسمت پاراکورتکس در زیر ناحیه کورتکس قرار گرفته، فاقد فولیکول بوده و عمدتاً حاوی لنفوسیت های T و سلول های دندریتیک است.

عمقی ترین ناحیه، مدولا می باشد که عمدتا محتوی لنفوسیت های B به ویژه، پلاسماسل هایی که در حال تولید آنتی بادی می باشند.

جریان خون، توسط یک شریان کوچک از قسمت ناف وارد گره لنفاوی می شود. این شریان در ناحیه کورتکس، انشعاب یافته و مویرگ ها را تشکیل می دهد. مویرگ ها به وریدهای کوچک ختم شده و در نهایت، از طریق وریدی که از ناف گره خارج می شود، گره لنفاوی را ترک می کند.

عروق آوران لنفاوی از کپسول عقده گذشته ولنف آن ناحیه را در سینوس زیر کپسولی می ریزند. از آنجا لنف به آرامی از سینوس های بینابینی می گذرد وبه مدولا می رسد و نهایتا توسط عروق وابران لنفاوی درناف هر عقده جمع آوری می شود. ساختمان پیچیده سینوس های زیر کپسولی ومدولا سبب کاهش سرعت جریان لنف درون عقده وتسهیل برداشت وهضم مواد بیگانه توسط ماکروفاژها وسلولهای دندریتیک می شود .بلعیده شدن ذرات اپسونینه توسط ماکروفاژها و شناسایی آنتی ژنهای محلول توسط سلول B ,عرضه آنتی ژن به سلول T و کمک سلول Th به سایر سلولها در این مکان امکان پذیر شده است. دریچه های موجود در عروق آوران و وابران هر دو به جریان یک طرفه لنف کمک می کنند. محصولات سلول B ومحصولات Thبه همراه سلول Tc از گره خارج و وارد گردش خون میشوند.

ورود و خروج لنفوسیتها: لنفوسیتها نیز به طور عمده از طریق رگهای لنفاوی آوران و کمتر از طریق رگهای خونی وارد غده شده و از طریق رگهای لنفاوی وابران از غده خارج و نهایتا وارد گردش خون می شوند .



طحال

طحال بزرگترین توده لنفی منفرد بدن و تخم مرغی شکل و عضو اصلی جهت شکل گیری پاسخ ایمنی علیه آنتی ژن هایی است که توسط خون حمل می شوند. در افراد بالغ وزن این عضو حدود ۱۵۰ گرم است و در ربع فوقانی و چپ شکم واقع شده است . طحال نقش دفاعی مهمی در مقابل میکروارگانیسمهایی که به جریان خون نفوذ می کنند بازی نموده , صافی خون واندام آنتی بادی ساز مهم بحساب می آید .همچنین محل تخریب بسیاری از گلبولهای قرمز نیز می باشد.

برخلاف گره های لنفاوی، طحال فاقد رگ های لنفاوی است. در طحال دو نوع بافت وجود دارد که به نام پولپ سفید و قرمز نامیده می‌شوند. پولپ سفید از بافت لنفی ساخته می‌شود و سرشار از لنفوسیت و ماکروفاژ است. این سلول‌ها هر نوع باکتری را که به داخل خون وارد شوند، از بین می‌برند. آرتریول در طول مسیر خویش از میان پولپ سفید به شاخه های متعدد شعاعی تقسیم می شود که بافت لنفاوی اطراف را تغذیه می کنند. آرتریول مرکزی پس از خروج از پولپ سفید به شریانچه هایی تقسیم میشود .این شریانچه ها در انتهای خویش توسط غلاف شلی از ،سلولهای دندریتیک , لنفوسیتها و به خصوص سلولهای T احاطه شده اند که به آن periarteriolar lymphatic sheath(PALS) میگویند در واقع پولپ سفید شامل بافت همبندی است که شرایین مرکزی, سلولهای لنفوئیدی که شرائین مرکزی را احاطه کرده اند (لنفوسیتهای T)و فولیکولهای لنفاوی (عمدتاً حاوی لنفوسیتB) که برخی از آنها دارای مراکز زایا هستند را در بر می گیرد.

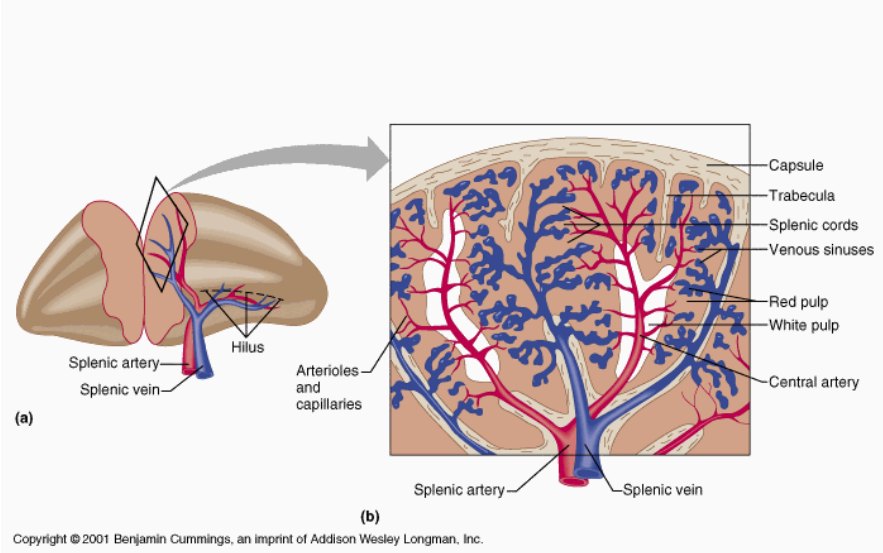
پولپ قرمز اعمال متعدّدی در ارتباط با گلبول‌های قرمز انجام می‌دهد. این بخش شامل فضاهای پرخونی است که **سینوزوئید**[۱] نامیده می‌شوند و متشکل از ساختمانهای بنام طنابهای طحالی می باشد که بین سینوزئیدها قرار گرفته و مملو از ماکروفاژند. ماکروفاژهای موجود در طنابهای طحال فعالترین سلولهای بدن در فاگوسیتوز ارگانیسم های زنده (باکتریها و ویروسها) وذرات خنثی ای هستند که به خون راه یافته اند.طحال، مهمترین منطقه جهت فاگوسیتوز میکرب های پوشیده از آنتی بادی است. افراد فاقد طحال، نسبت به عفونت توسط میکرب های کپسول دار نظیر پنوموکوک ها و منگوکوک ها حساس هستند، چرا که این میکرب ها در افراد طبیعی، پس از پوشیده شدن توسط آنتی بادی از طریق فاگوسیتوز در طحال نابود می شوند.

---

۱ – سینوزوئید: فضاهای کوچک و نامنظمی که دیواره نازک داشته و شروع سیستم سیاه رگی را در بعضی از اعضاء مانند طحال، کبد، مغز، استخوان و بسیاری از غدد تشکیل می‌دهد.

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

با توجه به اینکه طحال نقش بسیار مهمی در کنترل عفونتها مخصوصاً باکتریهای کپسول دار دارد. بنابراین افراد بدون طحال مستعد عفونتهای خطرناک وکشنده می باشند واین افراد می توانند به عفونت شدید مبتلا شوند در این بیماران قدرت کنترل واز بین بردن باکتریها کاهش یافته است. بنابراین باید خیلی سریع وبا آنتی بیوتیکهای مناسب درمان گردد.



بافت لنفوئید پوست ومخاط:

آنجایی که اپی تلیوم باعث جدا ساختن تقریباً تمامی بافت ها از محیط خارج می شود، لذا وجود بافت های لنفاوی در مجاورت با اپی تلیوم، چندان تعجب آور نیست. بافت لنفوئید پوست ومخاط یک دستگاه کارآمد به وجود می آورد که برای حفاظت ارگانیسم در برابر پاتوژنهای محیطی از یک جایگاه ویژه برخوردار است. تمامی این بافت های لنفاوی را در گروهی تحت عنوان «بافت های لنفاوی وابسته به اپی تلیوم»، طبقه بندی کرده اند که بر حسب موقعیت دقیق آنها، ممکن است به صورت بافت های لنفاوی وابسته به مخاط باشند (Mucus associated lymphoid Tissues, MALT) یا آنکه مربوط به پوست بوده و سیستم ایمنی پوست را تشکیل دهند.

MALT وظیفه جمع آوری آنتی ژنهای از مخاط و پاسخ به آنها را به عهده دارد. دستگاههای گوارشی، تنفسی وتناسلی- ادراری محلهای شایع تهاجم میکروبی هستند زیرا مجاری داخلی آنهادر معرض محیط خارج قرار دارند.

سیستم ایمنی مخاطی به صورت مجموعه های منتشر سلولهای لنفوئیدی ,فولیکولهای لنفاوی ودر برخی مناطق ساختمانهای واضحی مانند لوزه ها و آپاندیس وپلاکهای پی یر روده کوچک تشکیل منسجم شده است که از سلولهای B,T وسلولهای عرضه کننده آنتی ژن تشکیل شده اند.

گردش لنفوسیتها:

آنتی ژن با خون ولنف از جایگاههای عفونت به ابافتها لنفاوی حمل می شوند .برای تسهیل دسترسی لنفوسیتها به آنتی ژنهای آختصاصی ,لنفوسیت ها بعد از وارد شدن به گردش خون دائماً به طور آزاد بین انواع بافتهای لنفاوی (گره ها ,طحال,MALT)و گردش خون حرکت میکنند. به جابه جایی مداوم لنفوسیتها از یک اندام لنفاوی ثانویه به اندام ثانویه دیگر، چرخه مجدد لنفوسیت ها یا Lymphocyte Recirculation گفته میشود.

ایمونوژن ، آنتی ژن ، پادگن

ایمونوژن ماده ایی است که در نتیجه ورود به بدن قادراست سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی را تحریک کنند و اصطلاح Immunogenicity به معنی قدرت ایمنی زائی یک ماده که بستگی به عوامل زیادی از قبیل ساختمان ژنتیکی میزبان، چگونگی و راه تزریق آنتی ژن و عوامل دیگر دارد.

کلمه آنتی ژن ریشه یونانی دارد و از پیشوندanti = against و پسوند gen = producing درست شده است. بفارسی چنین موادی را «پادگن» می گویند.

در اکثر موارد ایمونوژن، آنتی ژن و پادگن یک مفهوم را می رسانند. آنتی ژن ماده ایی است که به طور اختصاصی به آنتی بادی و گیرنده های آنتی ژن در سطح لنفوستهای B – cells , T – cells متصل می شود، ولیکن در بعضی مواقع ممکن است یک آنتی ژن نتواند سیستم ایمنی را تحریک کند در صورتیکه ایمونوژن به طور اختصاصی به آنتی بادی و گیرنده های آنتی ژن در سطح لمفوسیتهای B – cells , T – cells متصل می شود و حتماً سیستم ایمنی را تحریک می کند. بنابراین هر ایمنوژنی آنتی ژن هست ولی لزوما هر آنتی ژنی ایمنوژن نیست.

آنتی ژن ها ازترکیب مولکولهای مختلف مانند پروتئین، پلی ساکارید، لیپید، اسید نوکلئیک و یا مواد دیگر تشکیل شده اند مانند میکروارگانیسمها و ترشحات آنها، سلولها و گلبولهای قرمز بیگانه، دانه های گرده گل و غیره. بعضی از آنتی ژنها را ممکن است برای تحقیقات بطور مصنوعی یا سنتتیک درست کنند. آنتی ژنهای قوی مولکولهای درشتی هستند ولی فقط قسمتهائی از هر مولکول قادر است سیستم ایمنی را تحریک کند یا به آنتی کر متصل شود. این قسمتها را در اصطلاح نشانه آنتی ژنی یا شاخصهای آنتی ژنی (Antigenic determinants) یا اپی توپ (Epitope) می گویند که از نظر قدرت ایمنی زایی در یک مولکول آنتی ژن با یکدیگر متفاوتند. یک اپی توپ موجب تحریک یک سلول لمفوسیت که اختصاصاً برای آن نشانه است می شود. بنابراین پاسخ ایمنی بدن بر علیه یک آنتی ژن، مجموعه ای از عکس العمل های سلولهای اختصاصی لمفوسیت علیه اپی توپهای موجود در آنتی ژن می باشد.

انواع اپی توپی ها از نظر ساختمان :

۱ – پیوسته (متوالی – خطی) : این شاخص ها از نواحی مجاور هم در یک توالی تشکیل می شوند.به عبارت دیگر کنار هم نشستن اجزای تشکیل دهنده ماکرو مولکول ها(پروتئین ها ، قندها ، اسیدهای نوکلئیک) و اتصال آنهااز طریق پیوند کووالان این شاخصها را ایجاد می کند .مثل اسیدهای آمینه ۱۲ تا ۲۲ در یک زنجیره پلی پپتیدی.

۲ – شکلی (فضایی – ناپیوست) : این شاخص ها از کنار هم نشستن نواحی غیرمجاور زنجیره های پپتیدی تشکیل می شوند پیوند های غیر کووالان باعث ایجاد چین خوردگی در پروتئین ها و ایجاد یک شکل سه بعدی می شوند .

انواع اپی توپها از نظر ویژگی:

الف ـ اختصاصی (Specific)

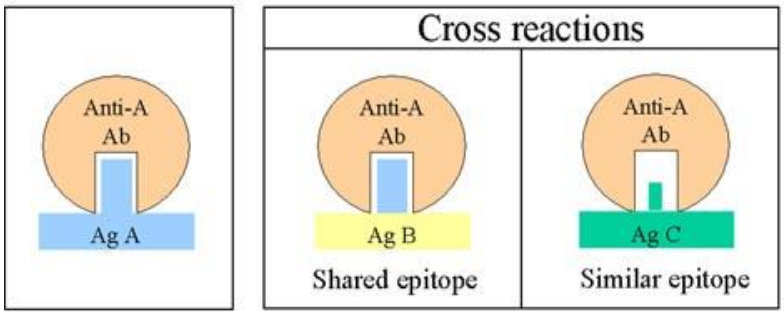
ب ـ اشتراکی (Cross – reacting)

الف ـ اپی توپهای اختصاصی: به اپی توپهائی گفته می شود که فقط در یک آنتی ژن مشخص وجود دارد و مخصوص همان آنتی ژن است. مثلا در میکروب بروسلا عامل بیماری تب مالت اپی توپهائی وجود دارند که فقط مخصوص این میکروب است و در میکروبهای دیگر دیده نمی شوند.

ب ـ اپی توپهای اشتراکی: اپی توپهائی هستند که در چند آنتی ژن متفاوت موجود در حیوان , گیاه یا میکرو ارگانیسم مشترک می باشند. شناختن اپی توپهای اشتراکی بین آنتی ژنهای مختلف در تفسیر آزمایشهای سرولوژی و ایمونولوژی اهمیت زیادی دارد. بطور مثال میکروب های بروسلا و ویبریون کلرا دارای اپی توپهای اشتراکی هستند. بنابراین اگر فردی به بیماری وبا مبتلا شده و یا واکسن آن را تزریق کرده باشد، آزمایش رایت (wright) که تست تشخیصی برای تب مالت می باشد نیز مثبت می شود.

واکنش متقاطع (cross reaction)

- واکنش متقاطع: هرگاه یک آنتی بادی (آنتی بادی ضد آنتی ژن A) توانایی واکنش با آنتی ژن های دیگر(B و C)، غیر از آنتی ژنی که باعث تحریک و تولید آن آنتی بادی شده باشد، صحبت از واکنش متقاطع می شود. این واکنش می تواند به دو دلیل زیر باشد: ۱) این دو آنتی ژن (A و B) دارای شاخص های آنتی ژنیک مشترک می باشند. ۲) این دو آنتی ژن (A و C) دارای شاخص های آنتی ژنیک مشابه می باشند.



انواع آنتی ژن ها از نظر فعال کردن لنفوسیت B:

۱ – آنتی ژن های وابسته به تیموس :عمدتا آنتی ژنهای پروتئینی هستند که برای ایجاد آنتی بادی در مقابل آنها کمک سلولهای Thواجب است.(نقش تیموس در این پدیده چیست؟). سلولهای B از طریق BCR به این نوع آنتی ژن متصل شده ,اندوسیتوز, تجزیه و به صورت قطعاتی کوچک پپتیدی در دهانه مولکول MHC کلاس II به سلول T عرضه می شود و کمک سلول T به سلول B باعث فعال شدن آن خواهدشد..در نتیجه این پدیده هر دو سلول فعال می شوند.ملکولهای دیگری به غیر از MHC کلاس II در این پدیده دخالت دارند که در مبحث فعال شدن سلولهای ایمنی در بافتهای لنفاوی ثانویه به آن خواهیم پرداخت.

۲ – آنتی ژن های مستقل از تیموس: در تدارک پاسخ ایمنی در مقابل آنها تیموس و لنفوسیتهای T نقش ندارند و به دو دسته تقسیم می شوند:

نوع اول- میتوژن ها .میتوژن ها باعث تکثیر غیر اختصاصی و پلی کلونال لنفوسیتهای Bمی شوند.(مانند LPS یا,لیپوپلی ساکارید موجود در دیواره سلولی باکتری های گرم منفی که مستقیما به رسپتور اختصاصیLPS ونه BCR متصل می شود.)

نوع دوم-مولکولهای بزرگ با اپی توپهای تکرار شونده مانند پلی ساکاریدهای دیواره سلولی باکتریها.این آنتی ژنها قادرند چندین ایمنوگلبولین غشایی را همزمان درگیر کنند.

سرنوشت ورود یک ماده به بدن :

هنگامی که یک ماده وارد بدن می شود، یکی از سه حالت زیر ممکن است اتفاق افتد:

۱. سیستم ایمنی بدن علیه ماده تحریک می شود و بصورت تولید آنتی بادی یا واکنشهای سلولی یا هر دو عکس العمل نشان می دهد. به چنین ماده ای همانطوریکه گفته شد، آنتی ژن یا ایمونوژن می گویند.

گاهی ممکن است یک ماده بطور غیر اختصاصی سیستم ایمنی را تحریک نماید که در اینصورت چنین ماده ای میتوژن Mitogen نامیده می شود مانند عصاره گیاهی pokeweed که تمام لمفوسیت ها را تحریک می کند.

۲. ماده ای پس از ورود به بدن ممکن است سیستم ایمنی را بر علیه خود مهار (Suppress) کند. به این حالت اصطلاحا تحمل ایمونولوژیکی (Immunological tolerance) یا عدم پاسخ ایمونولوژیکی (Immunological unresponsiveness) می گویند و به این ماده تحمل زا (Tolerogen) گفته می شود. در حقیقت تولرانس ایمونولوژیکی یک وضعیت فعال ایمونولوژیکی در جهت منفی است که توسط سلولهای خاص سیستم ایمنی هدایت و صورت می گیرد. در انسان مانند تحمل نسبت به پروتئین های خودی که اگر از بین برود ایجاد بیماریهای خود ایمنی یا اتوایمنی (Autoimmune disease) می گردد.

۳. یک ماده ممکن است بخودی خود قدرت تحریک سلولهای سیستم ایمنی را نداشته باشد و بعبارت دیگر نه ایمنوژن باشد و نه تولرژن. به چنین ماده ای هاپتن (Hapten) میگویند مانند اکثر داروها، فلزات، مواد شیمیائی و غیره. هاپتن از کلمه یونانی Haptein بمعنی چسبیدن گرفته شده است. هاپتن یک اپی توپ و آنتی ژنها چندین اپی توپ دارند. اگر چندین مولکول یک هاپتن را به ایمونوژن مانند پروتئین با پیوند اشتراکی (Covalent bonds) متصل کرده و سپس به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنید، سیستم ایمنی حیوان بر علیه هاپتن و پروتئین تحریک شده و تولید آنتی بادی میکند. به این پروتئین در اصطلاح حامل (Carrier) گفته میشود.بنابراین هاپتن ها موادی هستند که قادر به ایجاد پاسخ نیستند ولی با آنتی بادی ایجاد شده واکنش می دهند.

عواملی که در قدرت ایمنی زائی یک آنتی ژن دخالت دارند :

عوامل زیر در قدرت ایمنی زائی یک ماده دخالت دارند، ولی عوامل دیگری نیز احتمالا وجود داشته که هنوز ناشناخته اند احتیاج به تحقیقات بیشتری در این زمینه می باشد:

۱. بیگانه بودن ماده برای بدن (Foreignness) : هر چه یک ماده برای بدن بیگانه تر باشد و از لحاظ ساختمانی با ترکیبات ساختمانی بدن اختلاف بیشتری داشته باشد آن ماده برای بدن قدرت ایمنی زائی بیشتری دارد. بعبارت دیگر هر چه منبع آن ماده از لحاظ تکاملی رده جانداران یا زیستی (phylogenetically) با میزبان

فاصله بیشتری داشته باشد، قدرت ایمنی زائی آن بیشتر است. بعنوان مثال قدرت ایمنی زائی آلبومین مرغ با گوسفند بیشتر است تا آلبومین گاو یا بز برای گوسفند.

۲. ساختمان ژنتیکی میزبان :

توانایی ایجاد پاسخ در مقابل یک آنتی ژن، در گونه های متفاوت متغیر می باشد. در داخل یک گونه نیز پاسخ ایجاد شده در افراد مختلف فرق دارد. این اختلافات وابسته به ژنتیک و توانایی یک میزبان در تولید یک آنتی بادی اختصاصی (یا سلول T) برای ایمنوژن می باشد. بنابراین، ساختار ژنتیکی یک فرد در ارتباط با پاسخ یا عدم پاسخ نسبت به یک آنتی ژن از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. مثال شایع آن سرماخوردگی است. هنگامی است که ویروس سرماخوردگی در محیط پراکنده می شود پاسخ افراد یک جامعه در مقابل عامل عفونی متفاوت است. بعضی از افراد دچار سرماخوردگی می شوند

۳- ترکیب شیمیایی یا ماهیت آنتی ژن (Chemical composition nature):

به ترتیب ایمنوژنیستیه عبارتند از پروتئین ، کربوهیدرات ، اسیدنوکلئیک و لیپید .

اسید نوکلئیک و لیپید خیلی ضعیفند و در ترکیب با ایمنوژن های قوی ، قوی تر می شوند

برای مثال پروتئینهایی مانند سرم و پلی ساکاریدها مانند کپسول باکتریها، اگر همراه با ادجوانت بکار روندآنتی ژنهائی قوی هستند. برعکس هورمونها مانند استروئیدها آنتی ژنهای ضعیفی هستند و در بعضی موارد قادر به ایجاد عکس العمل ایمنی در بدن نمی باشند.

تعریف ادجوانت: ادجوانت در لاتین یعنی کمک کردن. به ترکیباتی گفته می شود که همراه آنتی ژن یا موادی که ایمونوژن ضعیفی هستند تجویز می شوند تا تولید پاسخ بیشتری را علیه آن مواد بنمایند. ادجوانت ها از ترکیبات مختلفی تشکیل یافته اند از جمله میکروبها یا عصاره آنها: مثل میکروب کشته شده سیاه سرفه در واکسن ثلاث و ادجوانت فروند حاوی باسیل کشته شده سل و یا ترکیبات آلومینییم (فسفات و یا هیدروکساید) که در واکسن کزاز و اکثر واکسنهای انسانی به کار می روند. شدت پاسخ ایمنی می تواند با استفاده از ادجوانت که همراه با آنتی ژن تزریق می شوند، افزایش یابد.

۴– پیچیدگی شیمیایی : اگر رشته پروتئین ، فقط ازیک نوع اسید آمنیه تشکیل شده باشد , دارای شاخصهای آنتی ژنتیک تکراری بوده و فقط یک Bcell را تحریک میکند . پس هر چه پیچیدگی بیشتر باشد ایموژنیستیه بیشتر است چون انواع شاخص ها بیشتر می شود .

۵- اندازه مولکولی آنتی ژن (Molecular Size) : اگر چه نمی توان حد نصابی را از وزن مولکولی برای یک ماده در نظر گرفت تا بتوان آن ماده را ایمنوژن نامید ولی بدیهی است که هر چه یک ماده بزرگتر باشد، ساختمان آن نیز پیچیده تر است و در نتیجه ایمونوژن قویتری می باشد. بطور کلی موادی با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰۰۰ دالتون یا اصلاً ایمونوژن نیستند و یا خیلی ضعیف اند. قویترین ایمونوژنها، پروتئینهائی با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰۰ دالتون می باشند. بطور مثال باکتریها، ویروسها و گلبولهای قرمز آنتی ژنهائی قوی هستند.

۶- مقدار آنتی ژن (Dose) : مقدار آنتی ژنی که تزریق می شود در نوع پاسخهای ایمنی بر علیه آن نقش مهمی دارد. اگر یک آنتی ژن را به مقدار بسیار جزئی متوالیاً و یا به مقدار بسیار زیاد یکباره تزریق کنید، سیستم ایمنی بخوبی عکس العمل نشان نمی دهد و حتی ممکن است مهار (Suppress) شود.

۷- راه ورود آنتی ژن (Route) : راه ورود یک آنتی ژن در نوع و شدت عکس العمل ایمنی بدن بر علیه آن دخالت دارد. بطور مثال اگر آنتی ژنی داخل درم تزریق شود، بکندی جذب می شود و سیستم ایمنی بدن را به آرامی تحریک می کند و در نتیجه دوام آنتی بادی علیه آن در سرم بیشتر است. هیچوقت نباید واکسن ها از راه وریدی تزریق کرد. معمولا آنتی ژن هایی که از راه خوارکی وارد می شوند ، قادر به ایجاد پاسخ ایمنی نمی باشند.

۸- جنسیت میزبان (Gender) : سنتز آنتی بادی در جنس مونث بیشتر از مذکر است .بر همین اساس، زنان نسبت به مردان، مقاومت بیشتری علیه عفونتهای چرک زا دارند ولی از طرف دیگر، بیشتر به بیماریهای اتوایمنی دچار می شوند و در برابر بیماریهائی نظیر سل از مردان حساس ترند. احتمالاً هورمونهای زنانه در این رابطه نقش دارند.

۹- عوامل روانی ـ تنی (Psychosomatic) : عوامل روانی ـ تنی مانند خوشی و خوشحالی و برعکس ناخوشی مانند اضطراب، افسردگی و عصبانیت اثرات متفاوت و متضادی روی سیستم ایمنی از طریق فعال شدن محور غدد ـ هیپوتالاموس ـ هیپوفیز و فوق کلیوی دارند.

اتصال شاخص های آنتی ژنتیک با آنتی بادی , BCRوTCR بسیار شبیه به سایر واکنشهای رسپتور لیگاند هستند.نیروهای دخیل در این واکنشها هم مشابه با همان نیروهایی است که مثلا بین یک آنزیم و سوبسترا ویا بین یک رسپتور انسولین و انسولین است.این نیروها از نوع غیر کووالان بوده و عبارتند از: پیوند های هیدروژنی, پیوند های یونی , پیوند های هیدروفوب ,پیوند های و اندروالسی . مجموعه این واکنشهای غیرکوالان موجب فعل و انفعالات نسبتا قدرتمندی می شود.

تعریف CD

پذیرنده های سلولی (CD Ag):

بیش از ۱۵۰ تا ۲۰۰ نوع آنتی ژن (پذیرنده) سطح سلولی با استفاده از آنتی بادیهای اختصاصی شناخته شده است که بما اجازه داده است تا زیرگروه های مختلف سلولی را شناخته و وضعیت آنها را بر مبنای واکنش و فعالیت شان شناسائی کنیم. بعنوان مثال پذیرنده CD3 فقط در روی تمامی سلولهای T مشاهده شده و سلولهای B فاقد آنند . پس شاخص اصلی سلولهای T است. در حالیکه در خود رده سلولهای T شاهد حضور دو رده اصلی CD4 و CD8 هستیم. در مقابل CD19 و CD20 مختص سلولهای B می باشد بعلاوه شاهد بروز پذیرنده CD56 فقط بر روی سلولهای NK و نه لنفوسیت های دیگر می باشیم.

آنتی بادی ـ آنتی کر ـ ایمونوگلبولین ـ پادتن

پروتئینهائی که می توانند بطور اختصاصی به آنتی ژن متصل شوند، آنتی بادی یا پادتن می خوانند. این دسته پروتئینها که دارای فعالیت آنتی بادی هستند بنام ایمونوگلبولین (Immunoglobulin = Ig) نیز نامیده می

شوند، زیرا نقش مهمی در ایمنی بدن دارند و جزء پروتئین های کروی یا گلبولین ها هستند. از آنجائی که اکثر ایمونوگلبولینهای سرم در هنگام الکتروفورز در منطقه گاما(منتهی الیه قطب منفی) قرار می گیرند، بنابراین در قدیم به ایمونوگلبولینها، «گاماگلبولین» می گفتند که این نام هنوز هم گاهی بکار می رود.

ایمونوگلبولینها در حقیقت گلیکوپروتئینهائی هستند که از ۸۲ تا ۹۶ درصد پلی پپتید و بر حسب نوع ایمونوگلبولین بین ۴ تا ۱۸ درصد قند تشکیل یافته اند. ایمونوگلبولینها در سرم خون و مایعات بافتی تمام پستانداران یافت می شوند و حدود بیست درصد پروتئینهای پلاسما را در انسان شامل می شوند.

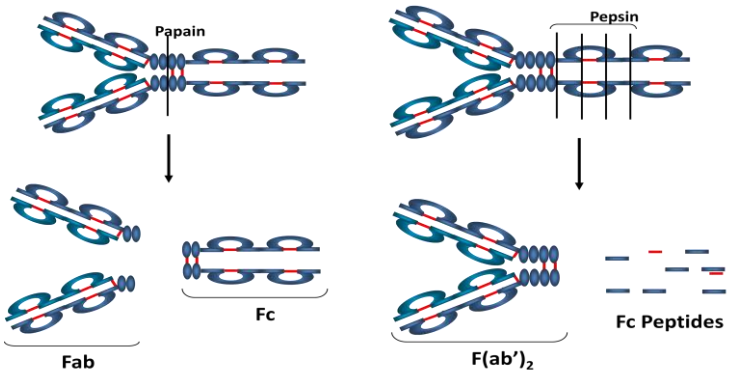
ایمونوگلبولینها متنوع هستند ولی واحد ساختمانی (Subunit) در تمام آنها یکسان و شبیه حروف (Y,T) از دو زنجیره یکسان پلی پپتیدی بلند یا سنگین (Heavy (H) chain) و دو زنجیره یکسان پلی پپتیدی کوتاه یا سبک (Light (L) chain) درست شده اند. ایمونوگلبولینها بر اساس ساختمان اولیه ردیف اسیدهای آمینه زنجیره سنگین و همچنین اختلافات سرولوژیک آنها، به پنج دسته یا کلاس (Class) یا آیزوتیپ (Isotype) تقسیم می شوند.بر همین اساس ایمونوگلبولینها را IgG , IgA, IgM , IgD , IgE و زنجیره سنگین آنها را بترتیب گاما (γ)، آلفا (α)، میو (μ)، دلتا (δ) و اپسیلون (ε) نامگذاری کرده اند. زنجیره گامای انسان دارای چهار زیر کلاس γ_4 ، γ_1 ، γ_2 ، γ_3 ،و زنجیره آلفا دارای دو زیر کلاس α_1 ، α_2 می باشند. زنجیره های سبک تمام ایمونوگلبولینها نیز بر همین اساس به دو نوع کاپا (κ) و لامبدا (λ) تقسیم شده اند. باید دانست که زنجیره های سبک در هر مولکول ایمونوگلبولین همگی از یک نوع کاپا یا لامبدا می باشند. در سرم یک انسان سالم ۶۵ درصد زنجیره های سبک از نوع کاپا و ۳۵ درصد آن از نوع لامبدا می باشد.

ساختمان اولیه ایمونوگلبولینها

(Primary Structure of Immunoglobulins)

اگر واحد ساختمانی ایمنوگلبولین مورد پروتئولیز قرار بگیرد چندین قطعه تولید میشود (شکل ۸-۴ از رویت).برای مثال اولین بار پورتر (Porter) در سال ۱۹۵۹ مولکول IgG را بوسیله آنزیم گیاهی پاپائین (Papain) در مجاورت سیستئین از ناحیه لولا به سه قسمت تقسیم نمود. او دو قطعه قرینه کشف نمود که خاصیت اتصال به آنتی ژن داشتند و آنها را قطعه متصل شونده به آنتی ژن (Fragment of antigen binding) یا Fab نامید . قسمت سوم به آسانی به صورت کریستال در می آمد و به آنتی ژن متصل نمی شد که آن را قطعه کریستالیزه شونده (Fragment of crystallizable) Fc نامید. قطعه Fc نیمی دیگر از زنجیره سنگین و شامل دو قطعه پلی پپتیدی است که بوسیله پیوندهای دوگانه سولفیدی بهم متصلند.

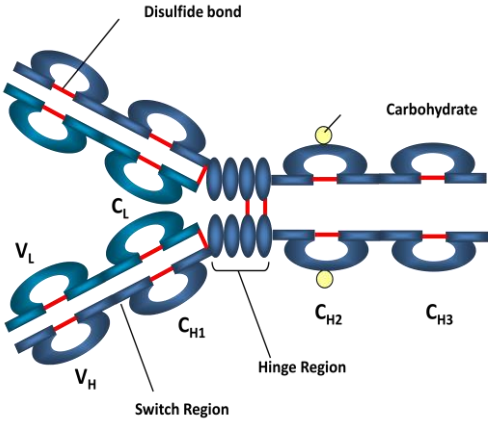
پورتر همچنین مولکول IgG را تحت تاثیر آنزیم پپسین (Pepsin) قرار دارد. این آنزیم در قسمت پائینتری از تاثیر آنزیم پاپائین در منطقه لولا روی زنجیره سنگین اثرکرده و آنرا می شکند. در این حالت دو قطعه Fab بوسیله پیوندهای دوگانه سولفیدی بهم متصلند و آنرا بصورت $F(ab')_2$ نشان می دهند. در نتیجه تاثیر پپسین بر روی مولکول IgG، دو قطعه پلی پپتیدی مولکول Fc دیگر بهم متصل نیستند و قطعه Fc به قطعات ریزتری تجزیه شده و فعالیت های اجرایی آن از بین می رود. بعلاوه مولکولهای F(ab)2 که می توانند واکنشهای سرولوژی مانند آگلوتیناسیون را انجام دهند ولی مولکولهای Fab اگر چه به آنتی ژن متصل می شوند ولی قادر به انجام این واکنشها نیستند، زیرا که فقط یک ظرفیت دارند و نمی توانند بین مولکولهای آنتی ژن ارتباط و شبکه برقرار نمایند.



یافته های پورتر نشان داد که اجزای مختلف مولکول ایمنوگلبولین دارای عملکرد متفاوت هستند,یکی برای اتصال به آنتی ژن و دیگری مسئول فعالیتهای بیولوژیک آنتی بادی است.

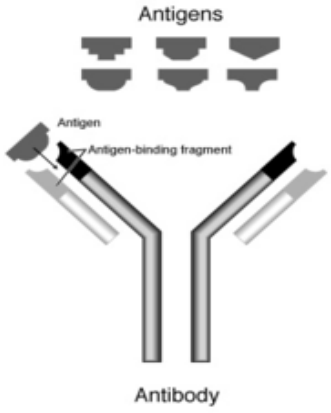
زنجیره های پلی پپتدی سنگین و سبک مولکولهای ایمونوگلبولین بصورت حلقه هائی در مناطقی بنام حوزه (Domain) بر روی خود بطور فشرده و کروی مانند (Globular) چین خورده اند زنجیره های سنگین و سبک مولکول ایمونوگلبولین بوسیله پیوندهای اشتراکی (Covalence) دارای دو عامل سولفیدی (Inter chain S – S bonds) و همچنین پیوندهای غیر اشتراکی به یکدیگر محکم متصل میباشند. پیوندهای دوگانه سولفیدی بعلاوه تشکیل حلقه های پپتیدی (Loop) در هر حوزه (Domain) مولکول ایمونوگلبولین را میدهند. حوزه های پپتیدی زنجیره های سنگین و سبک که در ناحیه ازت انتهائی واقع شده اند و در ارتباط و یا تماس مستقیم با آنتی ژن هستند، مناطق متغیر (Variable regions) یا V نامگذاری شده اند. علت این نام اینست که مناطقی از اسیدهای آمینه این حوزه ها در مولکول ایمونوگلبولین ثابت نیستند و برای هر آنتی ژن متغیر میباشند.

بوسیله روش کریستالوگرافی یا اشعه ایکس نشان داده اند که این مناطق متغیر در تماس مستقیم یا آنتی ژن هستند. از آنجائی که هر واحد ساختمانی (Subunit) مولکولهای ایمونوگلبولین از دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک درست شده است. بنابراین هر واحد دارای دو حوزه متغیر در زنجیره های سنگین (V_H) و دو حوزه متغیر در زنجیره های سبک (V_L) که هر جفت V_H , V_L روبروی هم قرار دارند. از طرف دیگر، اسیدهای آمینه سایر حوزه های مولکولهای ایمونوگلبولین کمتر متغیر و نسبتاً ثابت هستند و به همین دلیل آنها را مناطق ثابت (Constant regions) یا C می گویند. تعداد حوزه های این مناطق در زنجیره سنگین هر واحد ساختمانی مولکولهای IgD , IgA , IgG سه جفت و در مولکولهای IgE , IgM چهار جفت که هر حوزه را بصورت CH_1 , CH_2 , CH_3 , CH_4 نشان می دهند. حوزه های ثابت (C) در زنجیره های سبک کاپا و لامبدای هرواحد ساختمانی ایمونوگلبولین یک جفت می باشدکه هر کدام را بصورت C_L نشان می دهند. در هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین حوزه ثابت C_{H1} در مقابل C_L قرار دارد ولی بقیه حوزه های زنجیره سنگین، قرینه یکدیگر قرار گرفته اند. محلی را که ناحیه متغیر (V) به ناحیه ثابت (C) متصل میشود منقطه کلید (Switch region) میگویند.



حوزه های متغیر زنجیره های سنگین و سبک مولکول آنتی بادی، روبروی یکدیگر حفره یا شکافی (Pocket) را درست می کنند که قالبی برای یک اپی توپ آنتی ژن است. این حفره پاراتوپ نامیده می شود.گنجایش این حفره به اندازه یک اولیگوساکارید ۶ تا ۷ قندی و یا پپتدی از ۴ تا ۷ اسید آمینه می باشد

از آنجائی که هر واحد ساختمانی مولکول آنتی بادی از دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک تشکیل شده، بنابراین تعداد این حفره ها (Antigen combining sites) در هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین، دو تا می باشد که هر دو یکسان و برای یک اپی توپ معین اختصاصی (Specific) است.



مثالهایی از خواص بیولوژیکی قطعه Fab : خنثی کردن ویروس ها, مجتمع کردن آنتی ژن ها (اگر آنتی ژن نامحلول باشد ,پدیده مجتمع کردن آنتی ژن ها را آگلوتیناسیون agglutination و اگر آنتی ژن ریز و محلول باشد ،این پدیده را رسوب گذاری یا پرسیپتاسیون Percipitationنامیده می خوانند)

مثالهایی از خواص بیولوژیکی قطعه Fc:

۱. فعال کردن کمپلمان. برای فعال شدن اولین جزء کمپلمان، کمپلکس آنتی بادی با آنتی ژن و یا پلیمر آنتی بادی لازم است، زیرا که مولکول IgG بتنهائی و بصورت منومر قادر به این کار نمی باشد.

از بین پنج کلاس ایمونوگلبولین فقط IgM, IgG_1, IgG_2, IgG_3 بجز IgG_4 قادرند که از راه کلاسیک پروتئینهای سیستم کمپلمان را فعال نمایند. اگر چه این خاصیت در از بین بردن میکروارگانیسم ها و بعضی از

اعمال بیولوژیکی به نفع میزبان است ولی در مواردی که کمپلمان زیادی فعال شود، ایجاد صدمات بـافتی تیـپ دو و سه ازدیاد حساسیت میکند.

۲. عبور از پلاسنتا یا جفت: از بین پنج کلاس ایمونوگلبولین فقط IgG قادر است از پلاسنتا عبور کند و وارد خون جنین شود. این خاصیت IgG در انتقال ایمنی از مادر به نوزاد بسیار مهم است. از طرف دیگر، در مواردی مـی تواند به جنین نیز صدمه بزند. مانند ناسازگاری گروه خونی سیستم Rh که سبب بروز بیماری اریتروبلاستوز جنینی می گردد.

۳. اتصال به گیرنده های Fc در سطح سلولها: خاصیت اتصال ناحیه Fc ایمونوگلبولینهابـه سـطح سـلولها، در بعضی از موارد به نفع میزبان است مانند عمل اپسونیزاسیون در بیگانه خوارها توسـط IgG و در مـوارد دیگـر بضـرر میزبان است، مانند اتصال IgE به سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل در بیماریهای آلرژی آتوپیک که سبب ترشح هیستامین می شود.

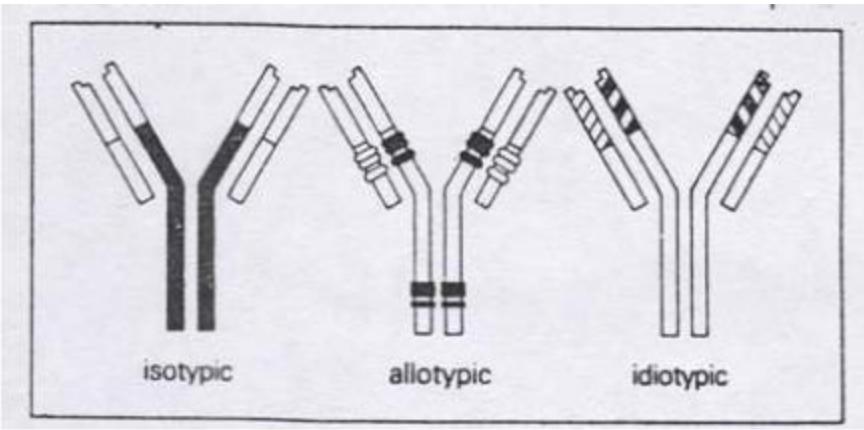
شاخص های آنتی ژنیک آنتی بادی

ایمونوگلبولینها مولکولهای گلیکوپروتئینی هستند که می توانند بصورت آنتی ژن عمل نمایند . بنابراین اگر ایمونوگلبولینهای یک گو نه به گونهٔ دیگری تزریق شوند، مثلا گاماگلبولین حیوان به انسان یا تزریق بهمان گونه ولی از نظر ژنتیکی متفاو ت، مانند تزریق گاماگلبولین انسان به انسان، منجر به ایجاد آنتی بادی بر ضد شاخصهای آنتی ژنیک روی ایمونوگلبولین خواهد شد

Isotypic determinants : شاخص های ایزوتیپیک این شاخصها شامل توالی اسیدهای آمینه نواحی ثابت زنجیره های سبک و سنگین ایمونوگلبولین ها هستند که در هر کلاس و زیرکلاس و در هر گونه از جانداران منحصر بفرد است.

Allotype : آلوتایپ شاخص های آنتی ژنیک هستند که برروی نواحی ثابت زنجیرهٔ سبک وسنگین واقع می باشند. این شاخص ها در منطقه ثابت(C) بعضی از زنجیره هاي سنگین و سبك ایمونوگلبولینها قرار دارندو در حقیقت شامل تفاوتي است که در اسید آمینه يك یا چند محل از زنجیره هاي سنگین و یا سبك مشاهده مي شود

Idiotype: شاخص های ایدیوتایپیک درنقاط Hyper variable زنجیرهٔ سبک و سنگین قرار دارنـــــد. ایـن نقاط دارای نقش آنتی ژنیک برای مولکول آنتی بادی مـــــی باشند. درواقع این نقاط هستند که در بدن برعلیـه آن ها آنتی بادی تولید می شود



ایمونوگلبولین «جی» Immunoglobulin (Ig) G

بیشترین مقدار ایمونوگلبولین بدن IgG می باشد و حدود ۵۰ تا ۷۵ درصد کل ایمونوگلبولینها را تشکیل می دهد. ساختمان مولکولی این ایمونوگلبولین از دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا و دو زنجیره سنگین گاما درست شده است. بر اساس تفاوتهائی که در زنجیره سنگین IgG دیده شده است، در انسان به چهار زیر کلاس IgG_1 , IgG_4 , IgG_3 , IgG_2 تقسیم شده است که زنجیره سنگین آنها را بترتیب $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ می گویند.

خصوصیات بیولوژیکی ایمونوگلبولین ها در جدول نشان داده شده است. به نظر میرسد که درصد مقدار هر یک از زیرکلاسهای IgG در افراد مختلف اندکی متفاوت است و سنتز هر کدام تحت کنترل ساختمان ژنتیکی فرد می باشد.

نیمه عمر IgG_1, IgG_2, IgG_4 حدود ۲۱ تا ۲۳ روز و IgG_3 حدود ۷ تا ۹ روز در افراد سالم می باشدنوزادان پس از تولد، اولین آنتی بادی که بطور طبیعی در سرمشان می باشد، IgG مادری (Maternal) است که از پلاسنتا عبور کرده و مقدارش برابر IgG مادرمیباشد. مقدار این آنتی بادی بسرعت کاهش می یابد چون نیمه عمر آن حدود ۲۳ روز است، ولی پس از آن بتدریج سیستم ایمنی نوزاد شروع به ساختن آنتی بادی خواهد کرد. از بین زیرکلاسهای این ایمونوگلبولین، IgG_4 قدرت فعال کردن کمپلمان را ندارد ولی IgG_3 از همه زیر کلاسها پر قدرت تر و بتدریج IgG_1 , IgG_2 ضعیفتر می شوند.

زیر کلاس	وزن مولکولی (دالتون)	غلظت سرمی (ذرصد)	عبور ازجفت	اتصال به گیرنده FC	فعال کردن کمپلمان	نیمه عمر در سرم
IgG1	15000	۷۰٪	+	++	++	۲۳-۲۱ روز
IgG2	15000	۲۰٪	-/+	-/+	+	۲۳-۲۱ روز
IgG3	15000	۷٪	+	++	+++	۹-۷ روز

IgG4	15000	۳٪	+	+	-	۲۴-۲۱ روز

آنتی بادی IgG علاوه بر سرم در ترشحات داخلی بدن مانند مایع نخاعی، مایع داخل حفره چشم، مـایع آمنیوتیـک، مایع سینوویال، مایع جنب و مایع صـفاق نیـز بیشـترین اسـت. مقـدار آنتـی بـادی IgG در دوره نقاهـت بیماریهـا، بیماریهای مزمن، التهابات، بیماریهای کبدی و همچنین در واکنشهای ایمنی بدن بعد از IgM در سرم مقدارش بـالا می رود

ایمونوگلبولین «آ» A (Immunoglobulin (Ig)

مولکولهای IgA در سرم بصورت منومر موجود می باشـد. سـاختمان مولکـولی آن از دو زنجیـره سـنگین آلفـا و دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. پلیمرهای IgA در ترشحات خارجی بدن میباشند و بمقـدار بیشـتری از دو و کمتری از سه و چهار مولکول تشکیل شده اند. نیمه عمر آن شش تا هفت روز می باشد.

بر اساس ساختمان زنجیره سنگین آلفا، دو زیر کـلاس IgA_1 , IgA_2 در انسـان یافـت شـده اسـت. IgA ترشـحی (Secretory) (S) IgA) : همانطوری که IgG بیشترین مقـدار ایمونوگلبـولین سـرم و ترشـحات داخلـی بـدن را تشکیل می دهد، SIgA بالاترین مقـدار در ترشـحات خـارجی بـدن مـی باشـد. نسـبت مقـدار کلاسـهای مختلـف ایمونوگلبولین؛ در ترشحات داخلی و خارجی بدن مقایسه شده اند. مقـدار ایمونوگلبـولین SIgA در مایعـات اشـک، بینی، براق، نای، برونشها، کلستروم، شیر، عرق بدن، روده کوچک، صفرا، ادرار، ترشـحات واژن و پروسـتات بیشـتر از سایر کلاسها می باشد. بنظر می رسد نقش اساسی وجود مقدار زیاد SIgA در ترشحات خارجی بدن بخاطر ممانعت از هجوم میکرو ارگانیسها و عوامل خارجی به داخل بدن از طریق مخاط می باشد .ساختمان مولکولی IgA ترشحی: بیشتر SIgA در ترشـحات خـارجی بـدن از دو مولکـول منـومر IgA Dimer درسـت شـده کـه دارای دو قطعـه گلیکوپپتیدی اضافی بنام زنجیره اتصال Joining (J- Chain) و قطعه ترشـحی = Secretory component) (SC می باشد. زنجیره های سنگین یک مولکول SIgA همگی آلفا و زنجیره های سبک آنها تمامـاً کاپـا یـا لامبـدا می باشند

نقش بیولوژیکی قطعه ترشحی: شواهد موجود نشان می دهد که کار قطعه ترشحی حفاظت مولکولهای پلی مـر IgA از تاثیر آنزیمهای هضم کننده در ترشحات خارجی بدن مانند دسـتگاه گـوارش و آنزیمهـای مترشـحه از باکتریهـای مستقر در مخاط بدن می باشد

ایمونوگلبولین «ام» Immunoglobulin (Ig) M

مولکول IgM بزرگترین ایمونوگلبولین بدن است . حدود ده درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را IgM تشکیل می دهد. هر مولکول IgM متشکل از ۵ واحد ساختمانی منومر کاملاً شبیه بهم می باشد . بنابراین هر مولکول IgM از ده زنجیره سنگین بنام میو (μ) و ده زنجیره سبک کاپا یا لامبدا تشکیل شده است. این پنج واحد ساختمانی با هم حلقه ای را بوجود می آورند که بوسیله پیوندهای دوگانه سولفیدی بین زنجیره های سنگین بهم متصلند و تشکیل یک واحد پنج تائی (Pentamer) را می دهند. مولکول IgM بعلاوه دارای یک زنجیره پلی پپتیدی اضافی بنام زنجیره اتصال (Joining chain) یا (J – chain) می باشد.

مولکول پنتامر IgM نسبت به مواد احیاء کننده مانند ۲- مرکاپتواتانل (2 – ME) حساسیت بیشتری دارد و در غلظت معینی از این ماده تجزیه شده و قدرت تشکیل کمپلکس با آنتی ژن را از دست می دهد. از این خاصیت برای جداسازی IgM از IgG در آزمایشات سرولوژی استفاده می شود . مقدار طبیعی IgM در یک شخص بالغ حدود یکصد میلی گرم در هر یکصد میلی لیتر سرم و نیمه عمر آن حدود پنج روز می باشد.

اولین آنتی بادی که بر علیه هر آنتی ژن در بدن ساخته میشود IgM است، بنابراین اندازه گیری IgM در بیماریها اهمیت بسیار دارد، زیرا افزایش و یا ظهور IgM اختصاصی در سرم دلالت بر یک بیماری تازه می کند.

ایمونوگلبولین IgM از جفت یا پلاسنتا عبور نمی کند و بطور طبیعی معمولاً پنج روز پس از تولد در سرم نوزاد قابل اندازه گیری می باشد. مقدار IgM خون بند ناف نوزادانی که با عفونتهای مادرزادی متولد می شوند افزایش قابل ملاحظه ای در مقایسه با خون نوزادان طبیعی دارد. اگر مقدار IgM خون بند ناف نوزادی از این مقادیر بیشتر باشد، باید احتمال وجود یک عفونت داخل رحمی نوزاد را مطرح می کند. عفونتهائی که از مادر به جنین منتقل می شوند بنام سندرم تورچ (Torch Syndrome) خوانده می شوند. کلمه تورچ از حروف اول کلمات زیر درست شده است: توکسوپلاسما (Toxoplasma)، سرخجه (Rubella)، ویروس سیتومگال (Cytomegalovirus)، هرپس (Herpes) و سایر (Others) عفونتهای ویروسی و همچنین سیفیلیس و لیستریا. اگر در سرم نوزاد فقط IgG بر ضد یکی از عفونتهای بالا دیده شود. نوزاد سالم است و این آنتی بادی IgG مادری است که از پلاسنتا عبور کرده است ولی در صورتی که علاوه بر IgG، آنتی بادی IgM و یا IgA نیز بر ضد عفونت دیده شود نوزاد مبتلا می باشد. ایمونوگلبولین IgM و IgA از جفت عبور نمی کنند و جنین در صورت تماس با آنتی ژن، می تواند این دو ایمونوگلبولین را تولید کند.

ایمونوگلبولین «دی» Immunoglobulin (Ig) D

مقدار این ایمونوگلبولین در سرم بسیار کم و حدود ۰/۲ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را تشکیل می دهد. جدا کردن و مطالعه ساختمان مولکولی IgD از سرم طبیعی بسیار مشکل است زیرا مقدار طبیعی آن در سرم بسیار کم است. مولکولهای IgD بصورت منومر از دو زنجیره سنگین دلتا و دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا درست شده است تا کنون علت این تفاوت در مقدار IgD سرم افراد طبیعی و اهمیت بیولوژیکی آن شناخته نشده است. نیمه عمر IgD حدود سه روز در سرم است.

ایمونوگلبولین «ئی» Immunoglobulin (Ig) E

کمترین مقدار ایمونوگلبولین بدن مربوط به IgE می باشد که حدود ۰/۰۰۴ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را تشکیل می دهد. این ایمونوگلبولین بصورت منومر در سرم و ترشحات بدن دیده میشود. . ساختمان مولکولی آن از دو زنجیره سنگین اپسیلون و دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. نیمه عمر IgE در سرم حدود ۲/۵ روز و در سطح سلولهای ماست سل و بازوفیل تا ۱۲ هفته در سطح این سلولها باقی مانده و شخص حساس است. در سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل، گیرنده اختصاصی با قدرت اتصال زیاد برای IgE وجود دارد که به FcεR1معروف است.

انواع آنتی بادی بر اساس منشا تولید :

۱ – آنتی بادی های پلی کلونال : توسط کلونهای مختلف لنفوسیتهای B ساخته می شود و بر علیه اپی توپ های مختلف عمل کرده و از کلاس های مختلف می تواند باشد . کاربرد آن برای پیشگیری و درمان عفونت ها است . مثلا مادر بارداری را تصور کنید که یکی از فرزندان قبلی او مبتلا به سرخجه است ، برای مادر آنتی بادی پلی کلونال ضد ویروس سرخجه تجویز می شود .

۲ – آنتی بادی های منوکلونال : از یک کلون لنفوسیتهایB ساخته می شود و بر علیه یک نوع اپی توپ عمل میکند.کاربرد آن در شناسایی آنتی ژنها و سلول هاست . مثلا برای تشخیص Thازسایر سلولهااز آنتی بادی منوکلونالی استفاده میشود که به اپی توپی استثنایی که فقط درCD4وجود دارد متصل می شود. اگر از قبل منوکلونال آنتی بادی را با یک ماده فلورسانت نشاندار کرده باشیم به راحتی می توانیم سلول Th را بین تمام سلولها تشخیص دهیم.

ایمنی ذاتی (innate immunity)

مکانیسم های سیستم ایمنی علیه عفونت ها و بیماریها متنوع است ولی می توان آنها را به دو دسته کلی تقسیم کرد:

الف ـ ایمنی ذاتی Innate Immunity یا طبیعی Natural

ب ـ ایمنی اکتسابی Acquired Immunity ,تطبیقی Adaptive یا اختصاصی spesific

تفاوتهای اصلی آنها عبارت است از:

جدول(۱) تفاوتهای مهم ایمنی اکتسابی وایمنی ذاتی

ایمنی اختصاصی	ایمنی غیر اختصاصی
پاسخ وابسته و اختصاصی به آنتی ژن است	پاسخ غیر وابسته و غیر اختصاصی به آنتی ژن است
پس از مواجه با عامل بیگانه تا بروز پاسخ ایمنی مدت زمانی لازم است	پاسخ فوری است

پاسخ خاطره ای را به دنبال دارد	پاسخ خاطره ای را بدنبال ندارد

باید توجه داشت کــه نمی توان مرزی بین سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی تعیین کــرد/سیســتم ایمنــی ذاتــی و اکتسابی با یکدیگر همکاری نزدیک و متقابل دارند عناصر سیستم ایمنی ذاتی به سیستم ایمنی اکتسابی کمـک مـی کنند و حتی بر تعیین ماهیت پاسخ اکتسابی اثر می گذارند و بر عکس, عناصر سیستم ایمنی اکتسابی هم بـه سـیتم ایمنی ذاتی کمک می کنند.

عناصر پاسخ ایمنی ذاتی عبارتند از: سدهای فیزیکی و فیزیولوژیک، پروتئین ها(پروتئین های فـاز حـاد و سـیتوکین ها) و بعضی از سلولها (فاگوسیتها و NKسل)

اولین مانعی که پاتوژن بایستی بر آن غلبه کند، نفوذ در سدهای محافظتی میزبان می‌باشد. سدهای قابل مشاهده شامل پوست و غشاهای مخاطی می‌باشند. اسیدیته محتویات معـده و عرق بدن که با ایجاد شرایط اسیدی جهت ممانعت از رشـد ارگانیسـم هـا را فراهم می‌آورند. آنزیم‌هایی چون لیزوزیم که در اشـک وجـود دارنـد، در تمـاس بـا دیـوارۀ باکتری به آن آسیب می‌رسانند. حرکات دودی دستگاه گوارش ، حرکات مژه ها ، عمل شست و شوی ادرار و بزاق سدهای دیگر می‌باشند اهمیت این سـدها بـه هنگـام از بـین رفـتن آنهـا آشـکار می‌گردد. گزش پوست توسط جانوران و یا نیش پشه‌ها، پوست را سوراخ کـرده و مـی توانـد سبب ابتلا به برخی بیماری‌ها شود. جانورانی که گاز می گیرند ممکن است سـبب کـزاز یـا هاری شوند. حشراتی که بیماری را به میزبان منتقل می‌کنند شامل مالاریا از پشه، طاعون از کک و لایم از کنه می‌باشند. مثالی برجسته از فقدان این سـدها، در سـوختگی هـا بـه چشـم می‌خورد. کسانی که پوست محافظتی خود را در محل سوختگی از دسـت داده انـد، بایسـتی جهت جلوگیری از عفونت‌های قارچی و باکتریایی تحت درمان جدی قرار گیرند عـلاوه بـر سدهای اولیۀ ایمنی ذاتی، بدن دارای سلول‌هایی چـون فـاگوسـیت هـا مـی باشـد کـه توسـط مچنیکوف شناخته شدند و همچنین ترکیبات ضد میکربی (مولکول‌هایی با توانـایی شناسـایی الگو) که توسط بدن ساخته شده و براساس آن، عوامل مهاجم را شناسایی و خنثی می‌کنند.
سیستم ایمنی ذاتی علیه ساختارهای خودی واکنش نشان نمی دهد. در مقایسه با سیستم اختصاصی از قدرت تمیز دقیق تری برخوردار است. سیستم ایمنی ذاتی ساختارهایی ازمیکروبهای بیماریزا را شناسایی میکنند که در پستانداران وجود ندارند، به این ساختارها الگوهای ملکولی مرتبط با پاتوژن(PAMPs) (pathogen associated molecular pattern) گفته میشود، گیرنده هایی که به این ساختارها متصل میشوند و آنها را شناسایی می کنند، گیرنده های شناسایی کننده الگو (PRRs)(pattern recognition receptors) نام دارند .PAMP های شناسایی شده توسط PRRها، شامل لیپو پلی ساکارید باکتریهای گرم منفی، اسید تیکوئیک باکتریهای گرم مثبت، RNA دورشته ای ویروسها، توالیهای CpG DNAغیر متیله باکتریها و بنیانهای فوکوزومانوزانتهایی در گلیکوپروتینهاوگلیکولیپیدهای باکتریها می‌باشند.

پـاتوژن مهـاجم، از سـدهای فیزیکـی و شـیمیایی میزبـان عبـور کـرده و سـپس توسـط مولکول‌های شناسایی کنندۀ الگو در میزبان شناسایی شـده و توسـط فاگوسـیت هـا برداشـته می‌شود و در نتیجه سیستم با یک پاسخ التهابی به آن پاسخ می‌دهـد. ایـن پاسخ، موجب افزایش تراکم عناصر ایمنی ذاتی در محـل التهـاب شـده و موجـب تنظـیم و هدایت یک پاسخ ایمنی ویژه علیه پـاتوژن مهـاجم مـی گـردد.

فاگوسیتها:

نوتروفیل ها و ماکروفاژها دو دسته فاگوسیت اصلی بدن می باشند.

نوتروفیلها سلولهایی با نیمه عمر کوتاه هستند که حدود ۶ تا ۷ ساعت در خون و۱ تا ۴ روز در بافت همبند عمر می کنند . نوتروفیلها فاگوستهای بسیار قویی هستند که می توانند حتی در خون به باکتریها و ویروسها حمله کرده و آنها را از بین ببرند . نوتروفیل ها اولین سلول دفاعی بدن علیه عوامل عفونی و غیر عفونی که به بافتها یا پوست نفوذ میکنند هستند .همانطور که می دانید این سلولها ۶۰ تا ۷۰ درصد لکوسیت های در گردش را تشکیل می دهند. به کاهش تعداد نوتروفیلها در خون محیطی، نوتروپنی (Neutropenia) گفته می شود. نوتروپنی از نظر بالینی بسیار مهم است و این بیماران مستعد عفونت های شدید و کشنده هستند.

گروه منوسیت ها ـ ماکروفاژها

منوسیت ها و ماکروفاژها سلولهای تک هسته ای سیستم دفاعی هستند. مونوسیت ها بعد از عبور از دیواره های مویرگی و نفوذ به بافتها تحت تاثیر فاکتورهای رشد شروع به تورم کرده و گاهی قطر خود را تا پنج برابر افزایش می دهند به طوری که می توان با چشم غیر مسلح آنها را دید, تعداد فوق العاده زیادی از لیزوزومها در سیتوپلاسم آنها به وجود می آیند و سلول ظاهر یک کیسه مملو از گرانول پیدا میکند. این سلولها که توانایی فوق العاده ای برای مبارزه با عوامل بیماری زا دارند ماکروفاژ نامیده می شوند . از آنزیمهای مهم گرانولهای ماکروفاژ, هیدرولازها (فسفاتاز,پروتئاز,نوکلئاز,لیپاز) را می توان نام برد.ماکروفاژها با تولید طیف وسیعی از آنزیم ها, فاکتورهای انعقادی و اجزائ سیستم کمپلمان, مهار کننده آنزیمها و انواع سایتوکایتها نقش دوگانه و مهمی در ایجاد التهاب و ترمیم بافتها بازی می کنند.

ماکروفاژها سلولهای متحرکی هستند که قادرند در سراسر بافتها گردش کنند و یا در بافتهایی که در آنها مقادیر زیاد ذرات، سموم و سایر مواد ناخواسته باید منهدم شوند,مقیم میشوند. نیمه عمر منوسیتها در گردش خون تقریباً ۸/۵ ساعت و در بافتها ماهها تا سالها است.

ماکروفاژهای مقیم در بافتهای مختلف نامهای متفاوتی می گیرند: هیستوسیت Histiocytes در بافت همبند، سلول کوپفر Kupffer در سینوزوئیدهای کبدی , استئوکلاست Osteoclast در استخوان و سلولهای میکروگلیال Microglial در سیستم اعصاب.

سیستم ایمنی ذاتی دارای دو عملکرد مهم است: ۱- بیگانه خواری (فاگوسیتوز): بلعیدن ذرات با قطر بیش از 0.5 میکرون توسط سلولهای بیگانه خوار ۲- التهاب: پاسخ فیزیولوژی بدن به محرکهای مختلف نظیرعفونت وجراحات بافتی است.

فاگوسیتوز Phagocytosis

فاگوسیتوز به ۳ مرحله تقسیم میشود:

۱. حرکت سلولها
۲. اتصال وبلعیدن
۳. هضم

میزان زیادی انرژی برای این روند فعال فاگوسیتوز لازم است که ازطریق مسیر گلیکولیز یا بی هوازی تامین میگردد.

۱ ـ حرکت سلولی:

سلولهای مختلف فاگوسیتیک به طور مداوم در گردش خون و لنف حرکت میکنند. اگر تخریب بافتی به هر علت(مثلا تروما، تکثیر میکروبی و سموم ...) صورت گیرد بافت تخریب شده موادی آزاد مینماید که میتواند سلولهای فاگوسیتیک را به محل جذب نموده و باعث حرکت سلولها به سمت محل صدمه دیده می شود. ماکروفاژها به سمت بعضی از فراورده های میکروبی نیز جذب می شوند. حرکت فاگوسیتها به سمت بافت ملتهب تحت تاثیر مواد شیمیایی آزاد شده مختلف ، شیمیوتاکسی Chemotaxis نامیده میشود. از جمله فرآورده هایی که میتوانند موجب شیمیوتاکسی شوند به فراورده میکروبی ان-فورمیل میتونین لوسین فنیل آلانین(F-met.leu.phe) , برخی سموم باکتریها و ویروس ها، فرآورده های تخریبی خود بافتها، فراورده های حاصل از فعال شدن سیستم کمپلمان و فرآورده های ناشی از لخته شدن بافتها اشاره میشود.

آیا ان-فورمیل میتونین لوسین فنیل آلانین را بیاد می اورید؟....در ویروسها و پروکاریوتها همیشه سنتز زنجیره پلی پپتیدی با ان-فورمیل میتونین لوسین فنیل آلانین اغاز میشود.

مناطق ملتهب موادی شیمیایی آزاد می کنند که عمدتاً از سلول ها و میکروارگانیسم ها منشاء می گیرند. این مواد موجب افزایش دیاپدز Diapedesis می شوند.نوتروفیل های فعال شده به سرعت به محل صدمه دیده میرسند. اما منوسیت ها با سرعت کمتری حرکت مینمایند. در کمتر از ۱ ساعت نوتروفیل هایی که به لایه آندوتلیال عروق چسبیده اند ,از دیواره عروق به داخل بافت همبند حرکت میکنند که به این حرکت آمیبی دیاپدز گفته میشود. دیاپدز روندی است که مسئول جریان یکطرفه گرانولوسیت ها و منوسیت ها از خون به بافتها است.

نوتروفیلها و مونوسیتها می توانند با روند دیاپدز فشرده شده و از منافذ رگهای خونی عبور کنند به این معنی که با وجود این که قطر یک منفذ بسیار کوچکتر از جثه گویچه است قسمتی از گویچه به طور موقت به اندازه قطر منفذ تنگ و فشرده می شودو از میان منفذ می لغزد.سرعت حرکت بعضی از این سلولها ۴۰ میکرومتر در دقیقه است. لازمه اتصال نوتروفیلها به لایه اندوتلیال ابراز ملکولهای چسباننده CD11c/CD18, CD11a/CD18,CD11b/CD18, بر روی نوتروفیلها است.

شیمیوتاکسی به گرادیان غلظتی ماده شیمیوتاکسیک بستگی دارد. غلظت در نزدیکی منبع تولید ماده شیمیوتاکسیک از همه جا بیشتر است .این مسئله موجب حرکت یک جهته گویچه های سفید به سمت منبع مذکور می شود. شیمیوتاکسی تا فاصله صد میکرومتری ناحیه ملتهب موثر است و چون تقریباً هیچ ناحیه بیش از ۵۰ میکرومتر از یک مویرگ فاصله ندارد لذا سیگنال شیمیوتاکسیک می تواند به آسانی گله های عظیمی از گویچه های سفید را از مویرگها به داخل ناحیه ملتهب بکشاند.

۲ ـ اتصال و بلعیدن Engulfment

بعد از رسیدن سلولهای فاگوستیک به محل ضایعه اتصال سلول به میکروارگانیسم های مهاجم یا ذرات تخریب شده صورت می گیرد. سلولهای فاگوسیت برای اتصال به انتی ژن از دو روش opsononic recognition و Non-opsononic recognition استفاده می کنند:

- opsononic recognition

سیستم ایمنی آنتی ژنها را شناسایی نموده و بر علیه آنها آنتی بادی می سازد, اتصال بعضی از انواع آنتی بادی ها مانند IgG به غشاء آنتی ژنها باعث تسهیل فاگوسیتوز میگردد. این عمل به واسطه حضور گیرنده های خاصی برروی فاگوسیتها که به ناحیه انتهایی آنتی بادی متصل می شود ممکن میگردد . سایر فاکتورهای محلول در پلاسما (مثل اجزا حاصل از فعالیت سیستم کمپلمان) نیز روند فاگوسیتوز را تحریک می نمایند. بنابراین ذرات که با ایمونوگلوبولین ها و اجزا کمپلمان پوشیده می شوند به سرعت بلع می شوند. موادی که عمل فاگوسیتوز را تسریع مینمایند را اپسونین و این پدیده را. (اپسونیزاسیون Opsonization) می نامند . این پدیده مثالی از همکاری سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی است که بخصوص در حذف باکتری های کپسول دار اهمیت دارد.

فاگوسیتها بعد از اتصال به جسم خارجی با استفاده از سیتو اسکلتون در تمام جهات اطراف آن پاهای کاذبی ایجاد میکنند . پاهای کاذب در طرف دیگر ذره به یکدیگر رسیده جوش میخورد و با این عمل یک محفظه بسته اطراف جسم بلعیده شده بوجود می آید که از غشاء سلولی کنده شده به داخل سیتوپلاسم میرود به این واکوئل فاگوزوم گویند.

*علت اینکه سلولهای فاگوسیت به سلولهای خودی حمله نمی کند ,وجود پوشش قندی خاصی در اطراف سلولهای خودی است که توسط رسپتورهای سلولهای فاگوسیت قابل تشخیص نیست . سطح میکروبها از قندهای دیگری پوشیده شده که معمولا توسط فاگوسیتها شناسایی می شوند.به نظر شما سلولهای پیر خون چطور توسط فاگوسیتها شناخته شده و حذف می شوند؟

- Non- opsononic recognition

سلول فاگوسیت از رسپتورهایی استفاده می کنند که به مولکولهای شایع موجود در سطوح میکروبی متصل می شوند.برای مثال می توان به رسپتور مانوز (قند موجود در دیواره سلولی میکروبها)و رسپتور LPS (لیپو پلی ساکارید موجود در دیواره باکتریهای گرم منفی) اشاره کرد. مارکر CD14 که قبلا با آن آشنا شدید نام دیگر رسپتور LPS است. فاگوسیتها رسپتورهای خاصی نیز برای تشخیص سلولهای صدمه دیده,پروتینهای دناتوره و...دارند.

۳ ـ هضم Digestion

همین که یک ذره خارجی بلعیده شد لیزوزومها و گرانولهای اختصاصی بلافاصله با فاگوزوم تماس پیدا کرده و غشای آنها با غشای وزیکول جوش می خورد و آنزیمهای متعدد گوارشی و مواد باکتری کش را به داخل وزیکول می ریزند. به این ترتیب یک وزیکول گوارشی بنام فاگو لیزوزوم ایجاد می شود .

هضم ذره فاگوسیته شده بلافاصله بعد از تشکیل فاگوزوم آغاز می گردد. آنزیمی بنام NADPH اکسیداز در غشای فاگوزوم با انتقال الکترون به مولکول اکسیژن باعث تولید آنیون سوپر اکسید می شود.این مولکول در آخرین اربیتال خود یک الکترون جفت نشده دارد.

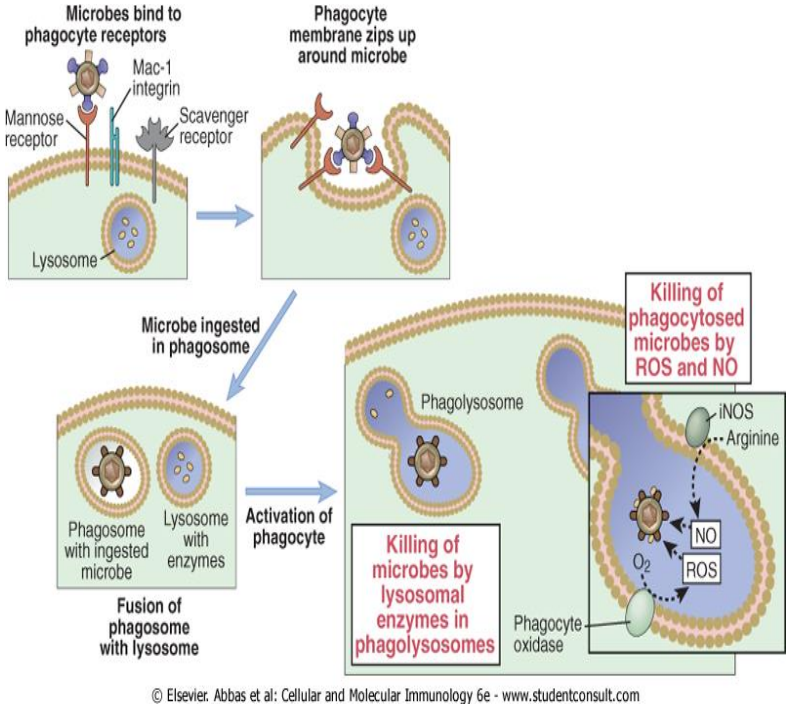
$$NADPH + O2 \text{----------} NADP + \ + O2^- \ + H^+$$

در ادامه ,آنیون سوپر اکسید به یونهای+H متصل شده و آب اکسیژنه و یونهای هیدروکسیل (-OH) تولید می شود که برای بیشتر باکتریها مرگ آور هستند. به این مواد رادیکالهای آزاد اکسیژن گفته می شود. بعضی از میکروبها با استفاده از کاتالاز در مقابل مواد اکسید کننده مقاومت می کنند.

در مرحله بعد لیزوزوم به فاگوزوم می پیوندد. یکی از آنزیمهای لیزوزومی موسوم به میلوپراکسیداز واکنش بین آب اکسیژنه و یون کلر را کاتالیز می کند و هیپوکلریت HOCL تشکیل می دهد که بیشتری از مواد قبلی قدرت کشتن باکتری را دارد.

ادغام گرانولها موجود در فاگوسیت با فاگوزوم موجب تاثیرآنزیمهای موجود در گرانولها برپاتوژن می شود .

بسیاری از مواد بلع شده بعد از هضم شدن به اجزا اولیه سازنده شان یعنی قندها و اسیدها ی آمینه و ... شکسته می شوند .این اجزا از غشا فاگوزوم رد شده و در متابولیسم فاگوسیت مورد استفاده قرار می گیرند.بعضی از مواد غیر قابل هضم هستند در این حالت فاگوسیت ذخائر هضم نشده را به بیرون از سلول اگزوسیتوز میکند و یا اینکه سلول فاگوسیت می میرد.



نکته:بر خلاف نوتروفیل ها که طول عمر کوتاهی دارند و ارگانیسم ها را به نحو موثری از بین می برند، ماکروفاژها سلول های طویل العمری هستند که گاها"ً به پناهگاه و محل رشد میکروب تبدیل می شوند.در این وضعیت ماکروفاژ احتیاج به مکانیسمهای کشنده قویتری دارد. تماس ماکروفاژها با فرآورده های میکروبی و سیتوکین ها که از سلول های Th1ترشح می شوند سبب فعال سازی ماکروفاژ و افزایش قدرت آنزیمی آنها می شود.

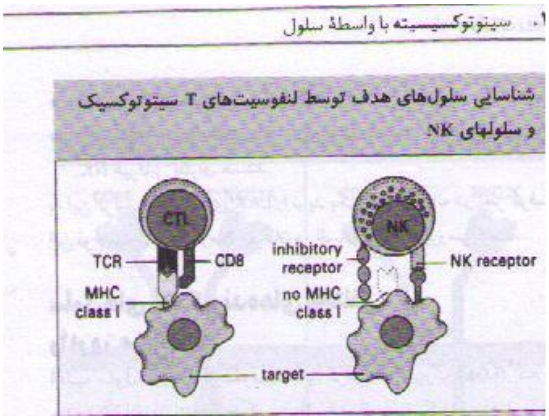
ائوزینوفیل ها

ائوزینوفیل ها تنها ۴ ـ ۲ درصد لکوسیت های خون طبیعی را شامل می شوند. ائوزینوفیل ها کمتر در فاگوسیتوز شرکت دارند اما در اعمال اختصاصی که در جهت دفاع بدن در مقابل عوامل مهاجم است شرکت میکنند. مواد

موجود در گرانولهای اختصاصی ائوزینوفیل در نابودی کرمهای انگلی از قبیل شیستوزومیاها نقش ایفا مینمایند. افزایش تعداد ائوزینوفیلها در خون (ائوزینوفیلی)، در واکنش آلرژیک و عفونت با کرمها (انگل ها) دیده می شود. ائوزینوفیلها در بافت همبند زیر اپی تلیوم برونش ها، دستگاه گوارش، رحم و واژن یافت می شوند. بعلاوه این سلولها موادی تولید می کنند که با غیر فعال کردن مواد التهاب زا (مانند لکوترین ها و هیستامین) که توسط بازوفیل و ماست سلها ایجاد می شوند التهاب را تعدیل می کنند.

NK cell

سلولهای NK (کشنده طبیعی) زیر رده ای از لنفوسیت ها هستند که سلولهای آلوده خودی و سلولهایی را که مولکولای MHC کلاس I را بارز نمی کنند، بدون بلع آنها می کشند (انهدام خارج سلولی). در بدن ما روزانه هزاران سلول موتاسیون یافته، بدخیم، آلوده به ویروس و آلوده به پاتوژن های داخل سلولی ایجاد می شود که بدون نیاز به تحریک پاسخ ایمنی اختصاصی توسط NK ها حذف می شوند. CD56 و CD16 (FCγ RIII) مارکرهای اختصاصی NK هستند.



سلول NK بر اساس برایند سیگنالهای دریافتی از گیرنده های خود تصمیم به انهدام یا عدم انهدام سلول هدف می گیرد. این سلولها با ترشح سایتوکاین هایی نظیر IFN-γ ماکروفاژ را فعال می کنند.

عمل مهم دیگر این سلولها شناسایی اهداف پوشیده شده از آنتی بادی توسط رسپتورFCγ RIII (CD_{16}) است. بدنبال این شناسایی ، سلولهایNK می توانند سلولهای هدف پوشیده شده از مولکولهای آنتی بادیlgG را با ترشح پرفورین لیز کنند (ADCC) . این پدیده مثالی از همکاری سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی است .

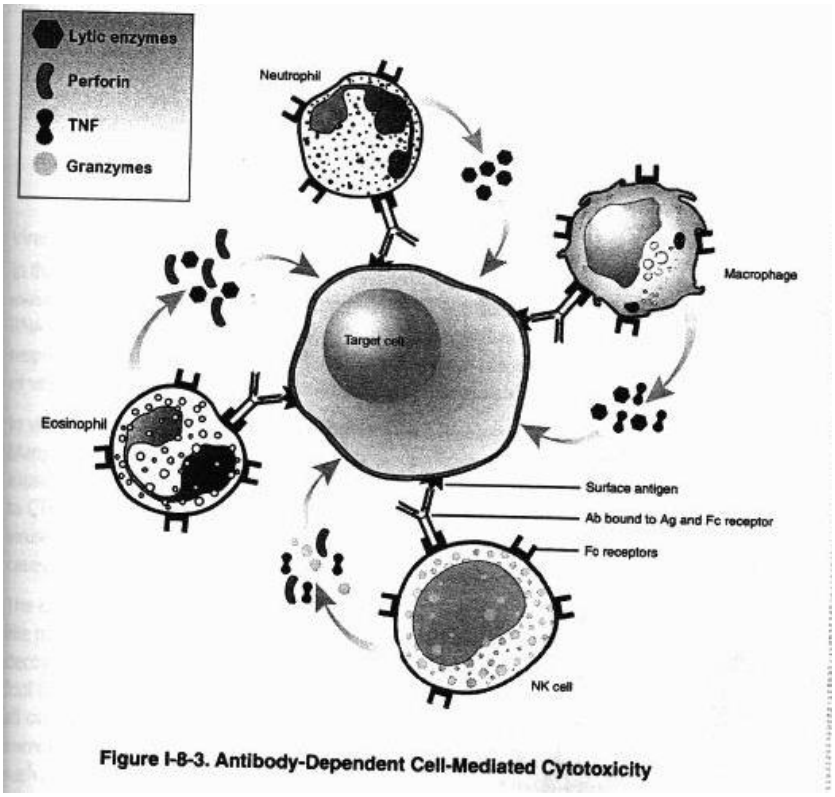


Figure I-8-3. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity

پروتئین های فاز حاد بیماری (acute phase protein)

پروتئین هائی که مقدار آنها در اثر صدمات بافتی مثل نکروز، التهاب ، عفونتها، اعمال جراحی و یا در مرحله حاد سرطانها در پلاسما ی حیوانات خون گرم تغییر می کند پروتئینهای واکنش مرحله حاد (Acute Phase Proteins response) نامیده می شوند. هدف از تغییر پروتئین های فاز حاد عبارتند از :

۱ – تشدید التهاب(مثل اجزا کمپلمان)

۲ – کاهش میزان صدمه وارد شده به بافت(مثلinhibitors Proteinase)

۳ – از بین بردن پاتوژنها

این دسته پروتئینها که بیشتر آنها از جنس گلیکوپروتئین می باشند از نظر منبع تولید, ساختمان و کار با یکدیگر متفاوتند. این پروتئین ها اکثراً در کبد و تحت تاثیر سیتوکین های آزاد شده از ماکرو فاژها شامل اینترلوکین ۶ (IL-6, Interleukin- 6) ، اینترلوکین۱ (IL-1) و فاکتور نکروز دهنده تومور (Tumor Necrosis Factor,TNF) سنتز می شوند.

افزایش مقدار پروتئینهای مرحله حاد، با افزایش تعداد گلبولهای سفید، سرعت رسوب گلبولهای قرمز (ESR) و حرارت بدن (تب) همراه است.

پزشکان با بررسی علائم بالینی , تغییر در مقدار پروتینهای فاز حاد و تغییر درصد لکوسیتها در خون به تشخیص نهایی می رسند.

جدول ۱ :مثالهایی مهم از پروتئین هائی که در مرحله حاد بیماریها تغییر می یابندو اعمال آنها.

Factor of increase	Protein	Function
x 1000	*C-reactive protein	Antibacterial ?
	*Serum amyloid precursor	?
x 2–4	α_1 antitrypsin α_1 antichymotrypsin	Protease inhibition
	*α_1 acid glycoprotein	Transport
	Fibrinogen	Coagulation
	Haptoglobin	Haemoglobin binding
+ 50%	*Complement C3, C4	Antibacterial inflammatory
	Caeruloplasmin	Scavenges oxygen radicals
	Fibronectin	
	Angiotensinogen	Raises blood pressure
	Mannose-binding protein	? Antibacterial
Fall	Albumin, transferrin	

Fig. 2 Acute-phase proteins. These are usually classified according to the degree to which they increase during the response. For most of them, a cytokine called IL-6 is the stimulus, but some (*) also require IL-1.

C- reactive protein (CRP)

اولین بار در سال ۱۹۳۰ فرانسیس و تایلت نشان دادند که در سرم افراد مبتلا به پنومونی حاد پروتینی وجود دارد که به پلی ساکارید سی (C) پنوموکوک متصل می شود .این پروتئین (C- reactive protein (CRP نامیده شد .تحقیقات بعدی نشان داد که این پروتیئن پنتامر به تعدادی از باکتریها، قارچها، انگلها نیز متصل می شود و قبل از بوجود آمدن آنتی بادی اختصاصی بر ضد میکروب در عفونتهای باکتریایی, عفونتهای ویروسی , در مرحله حاد بیماریهای اتوایمیون,بعد از اعمال جراحی, سکته قلبی حاد AMI و سایر واکنشهای التهابی بطور ناگهانی در عرض ۶ تا ۴۸ ساعت تا حدود ۳۰۰۰ بار در سرم افزایش می یابد تا به عنوان اپسونین عمل کند و سیستم کمپلمان را از راه کلاسیک فعال نماید.

اندازه گیری CRP، روش قابل اعتمادی برای تشخیص و پی گیری التهابات حاد باکتریایی و همچنین عفونتهای پنهان و بیماریهای اتوایمیون است.

۲ – فیبرینوژن :این پروتیئن در ایجاد لخته دخالت دارد ، لخته سازی در محل عفوت, مانع ازانتشار آنتی ژن می شود , از خونریزی جلوگیری میکند و به رگ فرصت ترمیم میدهد .

سایتوکاینهای ایمنی ذاتی :

- اینترلوکین -۱ (IL – 1) : شاید بتوان آن را به عنوان مهمترین سایتوکاین التهابی به حساب آورد. مهمترین سلول های تولید کننده IL- 1، منوسیت ها و ماکروفاژها می باشند. در صورتی که در غلظت های پایین، ترشح شود باعث التهاب موضعی می شود، به عنوان مثال باعث القای بروز مولکول های چسبندگی بر سطح اندوتلیوم عروق خونی موضع التهاب می شود تا باعث جذب لکوسیت ها به منطقه آزرده شوند. اما در صورتی که IL- 1 در غلظت های بالا اثر نماید، اثرات آن به صورت سیستمیک خواهد بود. چرا که وارد گردش خون شده و باعث بروز تب و لرز، تعریق، لکوسیتوز و افزایش تولید پروتئین های فاز حاد خواهد شد.

- فاکتور نکروز تومور (TNF) : سایتوکاین مهمی در پاسخ التهابی حاد نسبت به عوامل عفونی بخصوص باکتری های گرم منفی است. TNF از لحاظ اثرات التهابی، شباهت بسیاری به IL- 1 دارد. مهمترین سلول های تولید کننده آن نیز همانند، IL-1 ، منوسیت ها و ماکروفاژها هستند. این سایتوکاین نظیر IL- 1، اندوتلیوم عروق را وادار به بروز مولکول های چسبندگی می نماید . TNF سبب فعال شدن مسیر انعقاد خون در موضع حضور پاتوژن شده واز این طریق از ورود جریان پاتوژن به جریان خون و انتشار به سراسر بدن جلوگیری می کند . تولید طولانی مدت TNF، موجب کاهش اشتها و تحلیل عضلات و سلول های چربی یا لاغری می شود که از آن، تحت عنوان کاشکسی یاد می شود.

.اینترلوکین -۶ (IL -6) : این سایتوکاین توسط انواع سلولهای ایمنی در پاسخ به تحریکات التهابی ترشح می شود. اثرات التهابی آن مشابه IL- 1 , TNF است. و باعث القای پاسخ فاز حاد و ایجاد تب می شود.

انترفرون آلفا و بتا INFα-, INFβ

عفونت سلولها با ویروس ها موجب تولید انترفرون آلفا و بتا میشود.این مولکولها از سلولهای آلوده به ویروس ترشح شده و از انتشار ویروس به سلولهای غیر آلوده جلوگیری میکنند.این مولکولها به رسپتورهای انترفرون بر روی سلولهای آلوده و غیر آلوده چسبیده و موجب ساخته شدن چند پروتیئن می شوند که در مهار همانند سازی ویروس مشارکت میکنند.برای مثال فعالیت یکی از این پروتینها منجر به تولید یک اندو ریبو نوکلئاز می شود که RNA ویروسی را تجزیه میکند.انتروفرونهای آلفا وبتا در ضمن باعث افزایش تولید MHC کلاس I میشوند که در عرضه موثر آنتی ژنهای ویروسی به سلولهای Tc دخالت داشته و فعالیت سلولهایNK رانیز افزایش می دهند.انترفرون آلفا از لکوسیتها و IFN – B از فیبروبلاستهای آلوده به ویروس ترشح میشود .

اینترفرون های آلفا و بتا را در درمان سرطان ها و بیماریهای ویروسی تجویز می کنند. این نوع داروها را داروهای بیولوژیک می نامند.

ایمنی اکتسابی

دفاع اولیه علیه میکروب ها به عهده مکانیسم ذاتی است. اگر سدهای ایمنی ذاتی شکسته شوند , ایمنی اختصاصی فعال می شود که شامل اجزای اصلی زیر است:

۱-لنفوسیتها به سه دسته لنفوسیتهایB وT و NK cell دسته بندی میشوند.NK cell از اجزا ایمنی ذاتی و لنفوسیتها BوT عاملین ایمنی اختصاصی هستند. لنفوسیتهای BوT دارای گیرنده های غشائی هستند که به ترتیب TCRوBCR نامیده می شود (BCR: B Cell Receptor, TCR: T Cell Receptor) . TCRوBCR به صورت اختصاصی به قسمتی از آنتی ژن به نام شاخص ایمنو ژنیک (اپی توپ)وصل می شوند.

۲- سلولهای عرضه کننده انتی ژن مانند ماکروفاژها و دندریتیک سل ها

۳- انتی بادیها

ایمنی اختصاصی مجموعه ای از مکانیسم هایی است که فقط در اثر مواجهه با عوامل بیماریزا تحریک می شود.در حالت طبیعی سلولهایB ,Tدر استراحت به سر می برند اما در مواجه با آنتی ژن , فعال و سپس تکثیر می شوند.

مشخصه پاسخهای ایمنی اختصاصی، ویژگی فوق العاده زیاد و تنوع بسیار گسترده آن می باشد. بدین معنا که لنفوسیتهای T,B که به Ag های بیگانه پاسخ می دهند، و تفاوت های اندک بین Ag های مختلف را تشخیص می دهند,به عبارت دیگر پاسخ ایمنی اختصاصی دارای قدرت افتراق آنتی ژنها ها از یکدیگر است و اختصاصی عمل می کند. برای مثال ایمنی اختصاصی در مقابل ویروس سرخک باعث مقاومت اختصاصی در برابر ویروس فلج اطفال نمی شود

ایمنی اختصاصی دارای خاطره است و توانایی آن در هر بار برخورد با میکروب افزایش می یابد. لمفوسیتهای T cell , B cell بعد از برخورد اولیه در مقابل اکثر آنتی ژنها سلولهای خاطره می سازند. در این صورت دسته ایی از سلو لهای دختر بلا فاصله وارد مبارزه می شوند و دسته ایی به صورت غیر فعال باقی می مانند (سلولهای خاطره Memory cell) و در برخورد های آتی با آنتی ژن فعال می شوند. اگر میکروبی ایمنی اکتسابی را تحریک کند، سلولهای خاطره در برخورد مجدد با همان میکروب با سرعت زیادتری, پاسخ می دهند (پاسخ ثانویه) چرا؟

* نکته:در مقابل بعضی از انواع آنتی ژنها خاطره ایجاد نمی شود.

روزها و حتی هفته ها طول میکشد تا پاسخ های ایمنی اکتسابی به طور کامل سازماندهی شوند. ایمنی اختصاصی ذاتی و اختصاصی به یکدیگر وابسته هستند,برعملکرد هم اثر می گذارند.

ایمنی اختصاصی در دو محور فعالیت میکند:

- ایمنی هومورال (Humoral Immunity) : مصونیت ایجاد شده توسط آنتی بادی را ایمنی هومورال خوانده اند. مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروبهای خارج سلولی است.
- ایمنی سلولی Cell Mediated Immunity (CMI): این نوع مصونیت عمدتا توسط توسط سلولهای ماکروفاژ وT (cytotoxic (TC ایجاد می شود. وظیفه این ایمنی محافظت بدن در مقابل آنتی زنهای داخل سلولی است.

انواع ایمنی اختصاصی:

الف) ایمنی فعال و غیر فعال :

به هنگام برخورد فرد با یک آنتی ژن بیگانه پاسخ های ایمنی اختصاصی فعال می گردند به نوعی که در طی این روند مصونیت یا ایمنی بوجود می آید این نوع از ایمنی را فعال می نامند ، زیرا سیستم ایمنی فرد در پاسخ به آنتی ژن نقش فعالی داشته است اما می توان این ایمنی را با گرفتن سلول ها یا سرم از فرد یا حیوانی که به صورت اختصاصی تحریک و ایمونیزه شده و به فرد دیگری منتقل نمود . در چنین شرایطی فرد گیرنده بدون اینکه با آنتی ژن برخورد داشته باشد به آن آنتی ژن خاص مقاوم یا ایمن خواهد شد . به این نوع از مصونیت ایمنی غیرفعال می گویند.

ب) ایمنی سلولی و هومورال:
ایمنی اختصاصی را براساس نوع اجزای موثر در ایجاد پاسخ به دو گروه تقسیم می کنند.
در ایمنی هومورال مولکول هایی در خون بنام آنتی بادی مسئول ایجاد این نوع از ایمنی است . آنتی بادی ها به طور اختصاصی آنتی ژن ها را شناسائی کرده و حذف می کنند و می توان بدون انتقال اجزای سلولی و فقط با انتقال آنتی بادی توسط پلاسما یا سرم این ایمنی را از فردی به فرد دیگر انتقال داد ، آنتی بادی ها توسط سلول هایی به نام پلاسماسل که از فعال شدن و تمایز سلول های لنفوسیتی B ایجاد شده اند تو.لید می گردند.

تئوری ایمنی سلولی برای اولین بار توسط مچنیکوف و بدنبال مشاهده بیگانه خواری در سلول های فاگوسیت کننده ارائه شد و همانطور که دیدیم فاگوسیت ها اجزای اصلی ایمتی ذاتی هستند . حال ایمنی سلولی ۲یا ایمنی وابسته به سلول که تحت عنوانCMI نامیده می شود یک نوع ایمنی اختصاصی یا اکتسابی است که در آن سلول هایT و فرآورده های ترشحی آنها مطرح است. معمولا دو نوع سلولT داریم. یک نوع تحت عنوان سلول های T کمک کننده (T helper) (Th) نامیده می شود و دیگری بنام سلول های Tکشنده (Cytotoxic) TC معروفند.
سلول هایT برخلاف سلولB نمی توانند به طور مستقیم توسط گیرنده آنتی ژنی خود (TCR) آنتی ژن های را شناسایی کنند و برای این کار و ایجاد پاسخ بایستی حتما آنتی ژن ها را در مجاورت مولکول ها ی اصلی سازگاری نسجی که بنامMHC نامیده می شوند شناسایی کنند . گفتیم که فاگوسیت های بیگانه خوار آنتی ژن ها را به طریق مختلف به درون خود کشیده و بلع و هضم می کنند این سلول های تک هسته ای (ماکروفاژها، سلول ها ی دندریتیک) می توانند شاخص های آنتی ژنیک یا (اپی توپ های) مربوط به عامل خارجی را پس از پردازش در سطح خود بروز دهند این شاخص ها ی آنتی ژنیک توسط مولکول های سازگاری نسجی (MHC) که خود دو کلاس مختلف تقسیم می شوند ، در سطح اول به سلول های Tعرضه می گردند ، عرضه آنتی ژن توسط سلول های بیگانه خواربه سلول T معرفی (Presentation) گفته شده و این سلول ها را سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC) می نامند . سلول های T کمک کننده شاخص های آنتی ژنیک را در مجاورت مولکول های MHC کلاس دو و سلول های T کشنده آنتی ژن ها را در مجاورت مولکول های MHC کلاس یک
شناسایی می کنند.
پس از فعال شدن سلو لهایT، سلول های Th فعال شده و شروع به ساخت مواد محلولی به نام سایتوکاین کرده و سبب فعالیت کل سیستم ایمنی و ماکروفاژها، سلول های B و دیگر سلول های T می گردند. سلولهای TC نیز پس از شناسایی آنتی ژن فعال شده و هم فاکتورهای ترشحی تولید می کنند و هم به طور مستقیم سبب از بین بردن سلول های آلوده به ویروس و با کتری های داخل سلولی و سلول های سرطانی می گردند.

ایمنی هومورال مهمترین مکانیسم دفاعی در برابر میکروب های خارج سلولی و ترشحات سمی آنها می باشد زیرا آنتی بادی های می توانند به آنها متصل شده و آنها را از ین ببرند ولی ایمنی سلولی مهمترین مکانیسم دفاعی بر ضد میکروب های داخل سلولی مثل ویروس ها و باکتریهای داخل سلولی و همچنین مبارزه علیه سلول های سرطانی است.

ویژگیهای پاسخ های ایمنی احتصاصی

۱) اختصاصی بودن: پاسخ های ایمنی اختصاصی برای آنتی ژن ها ی میکروبی و حتی برای اجزای مختلف یک پروتئین ، پلی ساکارید یا... اختصاصی است ، قسمتی از آنتی ژن را که بطور اختصاصی لنفوسیت ها شناسایی می کنند شاخص یا اپی توپ می نامند و دلیل اختصاصی بودن پاسخ وجود گیرنده های غشایی لنفوسیت های B و T است که می توانند آنتی ژن های مختلف را به دقت شناسایی کنند.

۲) تنوع: همه ی دسته های لنفوسیتی اختصاصی برای آنتی ژن های گوناگون در یک فرد را اصطلاحاً گنجینه ی لنفوسیتی می نامند که بسیار متنوع و عظیم است و در سیستم ایمنی پستانداران حداقل $۱۰^{۹}$-$۱۰^{۱۱}$ شاخص آنتی ژن را شناسایی می کند، این تنوع نتیجه تغییرپذیری جایگاههای اتصال به آنتی ژن در گیرنده لنفوسیت ها است.

۳) خاطره: در سیستم ایمنی اختصاصی (هومورال یا سلولی)وقتی یک عامل خارجی یا باکتری در معرض سلول های صلاحیت دار T یا B قرار می گیرد و علیه آن پاسخ ایمنی اختصاصی ایجاد می شود یک خاطره از خود در حافظه سیستم ایمنی اختصاصی بجای می گذارد. درواقع برخورد سیستم ایمنی با یک آنتی ژن بیگانه توانایی آن را در پاسخ مجدد به همان آنتی ژن افزایش یافته و پاسخ ثانویه معمولا سریعتر ، قویتر و و از نظر کمی بیشتر از پاسخ اولیه خواهد بود ، این ویژگی ایمنی اختصاصی خاطره ایمونوژنیک نام دارد.

۴) تشخیص خود از غیرخود: برجسته ترین ویژگی سیستم ایمنی همین ویژگی است زیرا گر چه لنفوسیت های هر فرد می تواند آنتی ژن های بیگانه بسیاری را شناسایی کرده و به آنها پاسخ دهند اما به طور طبیعی به مواد آنتی ژنیک خودی پاسخی نمی دهند. بی پاسخی ایمونولوژیک را تحمل یا تولرانس می گویند.

مراحل پاسخ ایمنی

ا)مرحله شناسایی (Cognitive phase):

این مرحله اتصال یک عامل خارجی بیگانه یا آنتی ژن به گیرنده های اختصاصی در لنفوسیت های بالغ است . در سطح سلول B گیرنده اختصاصی آنتی ژن یا BCR یا مولکول های آنتی بادی هستند که به پروتئین ها، پلی ساکارید و لیپیدهای بیگانه محلول در گردش متصل می شوند ، گیرنده آنتی ژن در سطح سلول T (TCR) می تواند ردیف های کوتاهی از مولکول های پروتئینی را شناسایی کند و این شناسایی شاخص های آنتی ژنیک ، فقط در مجاورت مولکول های سازگاری نسجی یا (MHC) صورت می گیرد.

۲) مرحله فعال شدن (Activation phase):

این مرحله بعد از شناسایی آنتی ژن صورت گرفته و لازمه فعال شدن لنفوسیت ها فراهم شدن دو سیگنال متفاوت است. اولین پیام ، آنتی ژن بوده و پیام دوم فرآورده های میکروبی یا ترکیباتی از پاسخ های ایمنی ذاتی در برابر آنتی ژن است. این پدیده را فرضیه دو سیگنالی فعال شدن لنفوسیت می نامند . وجود آنتی ژن که پیام اول است ضرورت تضمین کنندۀ اختصاصی بودن پاسخ است و وجود محرک های اضافی که پیام دوم محسوب می شود باعث می گردد که در پاسخ های ایمنی در صورت نیاز القا شوند (مثلاً در برابر میکروب ها و مواد مضر) و در برابر مواد بی ضرر مثل آنتی ژن های خودی پاسخی روی ندهد .

فعال شدن لنفوسیت ها در دو مرحله اتفاق می افتد :

در مرحله اول لنفوسیت ها تکثیر یافته و کلونهای سلولی اختصاصی علیه آنتی ژن افزایش پیدا کرده و در مرحله بعداین سلول ها تمایز پیدا کرده و تبدیل به سلول های عملیاتی می شوند تا بتوانند آنتی ژن ها ی بیگانه را حذف کنند . لنفوسیت هایB به سلول های ترشح کننده آنتی بادی (پلاسماسل) تبدیل می شوند و سلول ها یT برحسب نوع ، فعالیت مشخصی نشان می دهند سلول هایTh که مارکر CD4 معرفه شناسایی آنهاست فعال شده و شروع به ساخت و تولید سایتوکاین های مختلف جهت فعال کردن کل سیستم ایمنی می کنند و سلول های TC که مارکر CD8 معرفه آنهاست فعال شده تامیکروب ها و ویروسهای داخل سلولی را حذف و با سلول های سرطانی مقآبله نمایند ، عموماً لنفوسیت ها برای فعال شدن به دو پیام نیاز دارند پیام اول از طرف آنتی ژن و پیام دوم از طریق سلول های کمک ایمنی ایجاد می گردند .

۳) مرحله عملیاتی: (Effector phase)

در این مرحله لنفوسیت های فعال اعمالی را بروز می دهند که منجر به حذف و نابودی آنتی ژن بیگانه خواهد شد ، در این مرحله سلول ها را به نام سلول های عملیاتی(افکتور یا Effector) می گویند ، آنتی بادی با اتصال به آنتی ژن در عمل بیگانه خواری تسهیل و تسریع انجام داده و همچنین سبب فعال شدن بیولوژیک کمپلمان می گردد که این عمل به نوبه خود سبب تخریب میکروب ها و سهولت فاگوسیتوز می گردد ، بعضی از آنتی بادی ها نیز سبب تحریک فاگوسیت ها و آزاد شدن واسطه های شیمیایی آنها برای مبارزه با میکروب ها می شوند ، لنفوسیت هایTh نیز در این فاز با ترشح سیتوکین ها هم فعالیت فاگوسیتوز را تقویت کرده و هم در پاسخ های التهابی شرکت می کنند ، لنفوسیت ها یTC نیز به طور مستقیم علیه سلول های آلوده به ویروس یا باکتری های داخلی یا سلول های سرطانی وارد عمل شده و با ترشح مواد سمی مانند پرفورین و گرانزیم مقدمات نابودی و انهدام این سلول ها را فراهم می کنند .

هومئوستاز (افول پاسخ های ایمنی) :

سیستم ایمنی در انتهای پاسخ ایمنی به حالت عادی برمی گردد که عمدتاً ناشی از مرگ نوادگان لنفوسیت های تحریک شده با آنتی ژن در اثر آپوپتوز است . آپوپتوز نوعی مرگ سلولی برنامه ریزی شده و فیزیولوژیک است که طی آن هستهٔ سلول متراکم و قطعه قطعه شده و حباب ها و وزیکول هائی در غشاء پلاسمایی پدیدار می شوند . این فرآیند با نکروز متفاوت است زیرا نکروز نوعی مرگ سلولی است که طی آن غشاهای هسته ای و پلاسمایی پاره شده و محتویات سلولی غالباً بیرون می ریزند و سبب القا واکنش التهابی موضعی می گردد . بیشتر لنفوسیت های تحریک شده با آنتی ژن متحمل آپوپتوز می شوند . شاید به این دلیل که بقاء لنفوسیت ها وابسته به آنتی ژن و فاکتورهای رشد تولید شده توسط آنتی ژن است و با حذف آنتی ژن توسط پاسخ های ایمنی ، لنفوسیت ها از محرک های ضروری برای ادامه حیات محروم می گردند

تکامل سلول B وT (Development of B &T cells)

تکامل لنفوسیتهای T و B شامل دو فاز مختلف است:

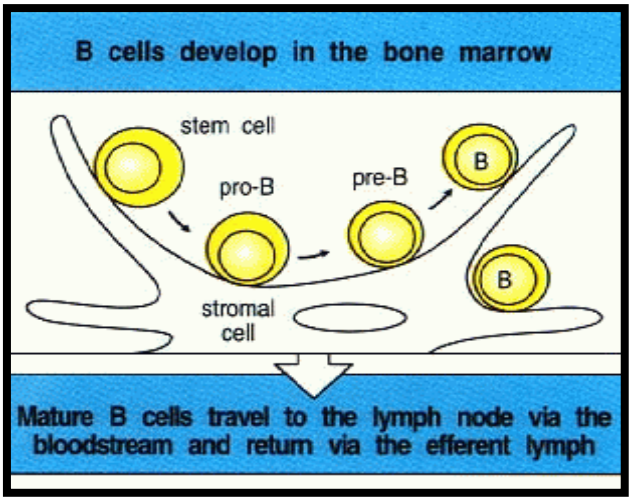
الف ـ فاز غیر وابسته به Ag (Antigen independent phase) در بافتهای لنفاوی اولیه

ب ـ فاز وابسته بهAg (Antigen dependent phase) در بافتهای لنفاوی ثانویه

فاز تکاملی غیر وابسته به آنتی ژن لنفوسیتها در بافتهای لنفاوی اولیه

تکامل سلول B (ایجاد تنوع در آنتی بادی) در مغز استخوان

لنفوسیتهای B درمغز استخوان از استم سل به ترتیب به pre–Bcell, pro – B cell ,سلول B نابالغ و سلول Bبالغ تبدیل می شود.. در نهایت این سلول رسپتور ایمونوگلوبولینی (از جنس IgM منومر) را به همرا ه ملکولهای Igαو Igβ ,بعنوان گیرنده آنتی ژنیکی در سطح غشاء ظاهر می کند.



تکامل سلول T(ایجاد تنوع در TCR) در تیموس:

سلولهای بنیادی که قرار است در تیموس به صورت لنفوسیت های T تکامل پیدا کنند، از مغز استخوان برخاسته و به تیموس مهاجرت می کنند. سلولهای T در حال تکامل را به ترتیب پرو تیموسیت ,پره تیموسیت و T بالغ می نامند. پس از نفوذ به تیموس ، پرو تیموسیتها در قشر سکونت می کنند و در تماس با سلول های اپی تلیال موجو در تیموس گام بعدی تکامل را بر می دارند. سلول های اپی تلیال در ناحیه قشرتیموس شبکه ایی در هم پیچیده ساخته که تماس نزدیک با تیموستها را ممکن می سازدو با تولید هورمون های تیموسی و مولکولهای سطحی نقش مهمی در تکامل تیموسیتها دارند. به چنین لنفوسیت T که هیچیک از دو مارکر CD_4 , CD_8 را ندارند، سلول Double negative (DN) می گویند .

در مرحله بعد سلولها واجد دو مارکر CD_4 , CD_8 می گردند و سلول مثبت دوگانه (Double positive) خوانده می شوند. سپس روندهای گزینش بر روی این سلولهای T نابالغ عمل می کنند و سبب می شوند که فقط سلول های سودمند، روند بلوغ را به طور کامل طی کنند. این پدیده در سلول های Double positive و طی دو مرحله ی انتخاب منفی و مثبت روی می دهد. در نهایت سلول هایی که TCR آنها با اویدیتی پایین (ضعیف) به کمپلکس های MHC خودی - پپتید خودی متصل می شوند، تحریک شده و پیام بقا دریافت می کنند. سلول های T بالغ امکان خروج از تیموس را می یابند، وارد خون می شوند و از طریق آن به اندام های لنفاوی ثانویه می روند. در آنجا در صورت برخورد با Ag اختصاصی وارد فاز تکاملی بعدی (فاز تکاملی وابسته به آنتی ژن) می شوند.

فاز تکاملی وابسته به آنتی ژن لنفوسیتها در بافتهای لنفاوی ثانویه:

فعال شدن لنفوسیتT : فرایند فعال سازی سلول T ,در نزدیکترین بافت لنفاوی ثانویه بـه محـل عفونـت روی مـی دهد.به غیر از ملکولهای TCRوMHC ,ملکولهای دیگری به نام ملکولهای کمکی نقش اساسی بازی میکنند. وقتی سلول T بالغ بعد از ورود به اعضاء لنفوئیدی ثانویه با آنتی ژن اختصاصی برخورد نماید وارد دومین فـاز تکـاملی مـی شود.در اولین برخورد سلولهای T باAPC , مولکولهای چسبان روی دو سلول به هم متصل شده و به سـلول T اجازه می دهد که با تعداد زیادی از پپتیدهای آنتی ژنی را که در شکاف مولکولهای مختلفMHC واقـع شـده انـد تماس یابند.در مرحله بعد سلول T در صورت وجود دو پیام زیر قادر به فعال شدن هستند:

پیام اول : برخورد با اپی توپ اختصاصی درشکاف MHC کلاس یک برای Tcو درشکاف MHC کـلاس دو بـرای Th است . برای افزایش میل اتصال دو سلول به هم مولکول های کمـک رسـپتور(Co –receptore molecule) CD8 وCD4 وارد عمل شده و با اتصال به ناحیه ثابت MHC حساسیت سـلول T را بـرای APC تـا ۱۰۰ برابـر افزایش می دهند.

پیام دوم : اتصال مولکولهای کمک محرک (co-stimulatory) مثل B_7 بر سطح سلول عرضه کننده آنتـی ژن بـه مارکری به نام CD28 بر سطح سلول T است.

با داشتن این اطلاعات اکنون می توانید تعریف کاملی از سلولهای عرضه کننده آنتی ژن ارائـه دهیـد: آنهـا سـلولهای کارامدی هستند که نه تنها پیام اول و دوم را فراهم میکنند, بلکه با ابراز مولکول هـای چسـبنده در غشـا و داشـتن قدرت تولید سایتوکاین به تحریک سلولهای T کمک کنند.

سلولهای Th بکر که در اندام های لنفاوی محیطی با تماس با آنتـی ژن اختصاصـی در شـکاف MHC کـلاس II وکمک مولکولهای کمک محرک و چسبنده فعال شده اند, متعاقبا اقدام به تولید سایتوکاین انترلـوکین ۲ و رسـپتور انترلوکین ۲ (IL-2R) مینماید.

تولید اندوژن این سایتوکاین واتصال آن بـه رسـپتورهای مربوطـه روی Th سـبب رشـد و تکثیـر سـلول و تبـدیل سلولهای دختر به سلولهای افکتور(مجری) و خاطره می شود. لنفوسیت های Tc بـا تمـاس بـا آنتـی ژن در شـکاف MHC کلاس I روی سلولهای عرضه کننده آلوده وکمک مولکولهای کمک محرک تحریک می شـوند و اقـدام بـه تولید رسپتور سایتوکاین انترلوکین ۲ می نماید. سلول Th با تولید تولید انترلوکین ۲ موجب رشـد وتکثیـر Tc و تبدیل آن به سلولهای مجری و خاطره ا یی را فراهم می آورد.

در مرحله بعد باید سلول های T مجری که در اندام های لنفاوی مانند گره های لنفی یا طحـال تکامـل یافتـه انـد, وارد گردش خون شده و سپس از سیستم عروقی خارج , وارد ناحیه عفونت شوند. مهاجرت جهت دار لنفوسیتهای T مجری به نواحی عفونت جزئِ از یک روند عمومی در فراخوانی لکوسیت ها به این نواحی است که نتیجـه نهـایی آن به وجود آمدن التهاب موضعی می باشد. مرحله اول هجوم لکوسیت ها به ناحیه عفونت پیش از ورود سلولهای T بـه ناحیه و فعال شدن آنها اتفاق می افتد: این التهاب اولیه جزئِ از پاسخ ایمنی ذاتی در برابر میکروب ها می باشد.

در یک ناحیه عفونت، سلولهای T مجری از بین اندوتلیوم فعال شده مهاجرت می کنند. در بافت عفونی، سلولهای T که آنتی ژن را به طور اختصاصی شناسایی می کنند، فعال شده و باقی می مانند: در حالی که سلولهای T که با

آنتی ژن اختصاصی خود تماس پیدا نمی کنند، به جریان خون باز می گردند، این عمل به طور عمده از طریق رگ های لنفاوی صورت می گیرد .

بعد از ورود به بافت عفونی سلولهای Th مجری اختصاصی آنتی ژن با تولید انواع سایتوکاین سایر سلولهای ایمنی را فعال می کند .سلول های Th1 با تولید سایتو کاین ها ی مذکور باعث افزایش عرضه آنتی ژن توسط سلولهای عرضه کننده آنتی ژن, افزایش فعالیت انواع فاگوسیتها (مثل ماکروفاژ ها ,نوتروفیل ها) و سلولهای NK می شوند.

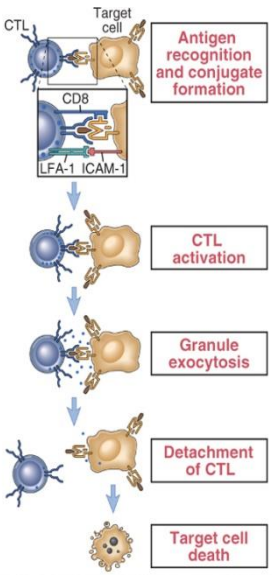
بعد از ورود به بافت عفونی سلول Tc مجری اختصاصی آنتی ژن بااستفاده از TCR اقدام به تشخیص آنتی ژن اختصاصی در شکاف MHC کلاس 1 اقدام به شناسایی و تخریب سلولهای خودی آلوده به ویروس ,سرطانی وپیوندی نهایتا باعث ایجاد اپوپتوز سلول هدف می شود.این پروسه در ۴ مرحله صورت می گیرد :

۱-اتصال به سلول هدف (با کمک TCR,CD8,LFA-1).

۲-فعال شدن سیتواسکلتون باعث حرکت گرانولها به سمت محل اتصال سلول هدف می شود .

۳-اگزوسیتوز محتویات گرانولی(پرفورین و گرانزایم ها):پرفورین سبب ایجاد سوراخ در غشا سلول هدف می شود .گرانزایمها که از انواع سرین پروتئاز ها هستند از طریق سوراخهای مذکور وارد سلول هدف شده و با فعال کردن آنزیمهای مربوطه باعث القا آپوپتوز می شوند.در ضمن سلولهای Tc با ترشح سایتوکاینهایی مانند TNF-α وTNF-β نیزموجب القا آپوپتوز می شوند.

۴-جداشدن از سلول هدف .



فازتکاملی وابسته به Ag لنفوسیت B در بافتهای لنفاوی ثانویه :

لنفوسیت B بالغ پس از خروج از مغز استخوان در ارگان های لنفوئیدی ثانویه حضور داشته و در بین آنها گردش می کنند.سلولهای B بالغ و بکر برای مدت محدودی زنده می مانند تا اینکه در ارگان های لنفوئیدی ثانویه با آنتی ژن برخورد کنند. این سلولها با برخورد با آنتی ژن وارد دومین فاز تکاملی خود می شوند و بسته به نوع آنتی ژن رفتار متفاوتی در پیش می گیرند.اگر آنتی ژنها مستقل از تیموس باشند حضور Ag به تنهایی برای ورود سلول به

دومین فاز تکاملی و تبدیل به لنفوبلاست و سپس پلاسماسل کافی است. سلولهای B برای پاسخ به آنتی ژنهای پروتئینی به کمک لنفوسیت های Th نیاز دارند .به عبارت دیگر اگر آنتی ژن از نوع وابسته به تیموس باشد به تنهایی نمی تواند سلول B را به لنفوبلاست تبدیل کندو علاوه بر حضور Ag شرایط دیگری مثل سایتوکاینهای مترشحهTh و اتصال مولکولهای چسبنده خاص بین سلولهای B, T وجود داشته باشد تا سلول به لنفوبلاست تبدیل شود. در واقع طی ۱ تا ۲ روز بعد از ورود آنتی ژن به بدن ,سلولهای Th و Bموجود در اندامهای لنفاوی ثانویه با آنتی ژن برخورد کرده فعال می شوند ودر عین حال BCR متصل شده به انتی ژن را به درون وزیکول اندوزومی می برند تا مقدمات عرضه آنتی ژن را فراهم نمایند.به صورت همزمان به نواحی مرزی فولیکول لنفاوی مهاجرت کرده ودر تماس با مناطق غنی از سلولها T ضمن عرضه آنتی ژن به سلولهای Th کمک لازم را نیز دریافت کرده وتکثیر یافته, عده ایی از آنها در روز ۳-۴ در همین مکان تولید آنتی بادی با افنیتی پایین و از کلاس IgM می نمایند. عده ایی دیگر از آنها ۴ تا ۷ روز بعد از مواجهه از آنتی ژن به بخشهای عمقی فولیکول لنفاوی مهاجرت می کنند ,به سرعت تکثیر می یابند و تشکیل مرکز زایا را می دهند.در اثر میتوز سلول Bدر عرض ۵ روز از یک سلول B حدود ۵۰۰۰ سلول ساخته می شود. سلول B که کمک سلول T را دریافت میکند تقسیم شده و سلولهای دختر به دو نوع سلول پلاسماسل و خاطره تقسیم می شود.سلولهای پلاسماسلی اقدام به ترشح آنتی بادی مینمایند. سلولهای خاطره به کمک سایتو کاینها و ملکولهای چسبنده سلولT قادر می گردد که اقدام به اصلاح ناحیه ایدیوتایپ وتغییر کلاس آنتی بادی نماید.

سیستم کمپلمان (The Complement System)

مقدمه

در سال۱۸۹۵ بورده (J. Bordet) نشان داد که برای کشتن باکتریها و متلاشی شدن یا لیز گلبولهای قرمز، نیاز به دو پروتئین است. یکی مقاوم به حرارت ۵۶ درجه سانتی گراد و فقط در سرم انسان و حیوانات مصونیت یافته موجود است و دیگری حساس به این حرارت و در خون تمام پستانداران یافت می شود. پروتئین حساس به حرارت را در سال ۱۸۹۹ کمپلمان نامگذاری کردند. کمپلمان به فارسی، مکمل خوانده می شود

پروتئینهای سیستم کمپلمان:

کمپلمان مجموعه ای از پروتیین های پلاسمایی و سطح سلولی (۳۰ نوع) است که در سیستم ایمنی ذاتی و اداپتیو اهمیت دارند و از نظر ساختمان شیمیایی و اعمال بیولوژیکی با یکدیگر متفاوتند.. سنتز پروتیین های کمپلمان عمدتا در کبد صورت می گیرد.

این پروتئینها از دو یا سه زنجیره پلی پپتیدی تشکیل یافته که بوسیله پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصلند. پروتئینهای مختلفی در سیستم کمپلمان تاکنون شناخته شده که توسط سلولهای متفاوتی همچون مونوسیتها یا ماکروفاژها، و سلولهای پارانشیم کبدی ساخته می شوند.

پروتیین های کمپلمان در دو دسته جای می گیرند:

۱. پروتیین های عملکردی یا functional: پروتیین هایی که در ابتدا غیرفعال بوده (**زیموژن**) و نیاز به یک فعال کننده دارند.
۲. پروتیین های تنظیم کننده یا regulatory: فعالیت پروتیین های دسته اول را تنظیم می کنند.

نامگذاری پروتئینهای سیستم کمپلمان:

هر یک از پروتئینهای سیستم کمپلمان را به صورتی نمایش می دهند. دسته ای از پروتئینهای غیرفعال را با حروف «C» بزرگ نشان می دهند. این دسته از پروتئینها ۹ نوع مختلف می باشند که هر کدام با شماره مربوطه مانند C2 C1 , الی C9 مشخص می شود. بعضی دیگر را با کلمه فاکتور و حروف بزرگ الفبا لاتین نشان می دهند. مانند فاکتور B فاکتور H و غیره. دسته دیگری از پروتئینهای سیستم کمپلمان را بر حسب کاری که انجام می دهند نامگذاری کرده اند، مانند C1 inhibitor یا C1 inactivator. بعضی از پروتئینهای سیستم کمپلمان را اصطلاحی نامگذاری کرده اند، مانند پروپردین. بعد از فعال شدن اولین پروتئین سیستم کمپلمان که توسط مواد فعال کننده خاصی (Activator) صورت می گیرد، سایر پروتئینهای سیستم کمپلمان پشت سر هم مانند آبشار (Cascade)تا آخرین جزء فعال میشوند .فعال شدن این مولکولها پس از شکسته شدن و جدا شدن یک قطعه کوچک پیتدی صورت می گیرد

پروتئینهای فعال شده سیستم کمپلمان به صورت آنزیم عمل کرده و بطور اختصاصی بر روی یکدیگر موثرند. این آنزیمها را با یک خط کوچکی که بالای آن قرار می دهند, مشخص می کنند مانند $\overline{C4b2b}$ یا $\overline{C42}$ و فاکتور $\overline{B}$ و غیره.در نتیجه فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان و بوجود آمدن آنزیمهائی که باعث شکسته شدن و فعال شدن پروتئینهای دیگر این سیستم می شوند، قطعاتی بوجود می آید که خصوصیات بیولوژیکی خاصی دارند و با حروف کوچک الفباء لاتین در کنار پروتئینی که از آن مشتق شده است می نویسند مانند C3a , C3b . معمولاً قطعات شکسته شده بزرگتر را با حروف«b» نشان می دهند

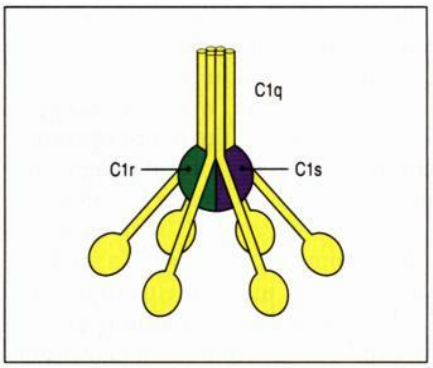
راههای فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان:

پروتئینهای سیستم کمپلمان از سه مسیر (Pathways) کاملاً مجزا از یکدیگر فعال شده و سرانجام عامل بیماریزا یا سلول هدف (Target cell) از بین برده و لیز (Cytolysis) میکنند. این سه مسیر در نیمه راه یا ابتدا بیکدیگر پیوسته و تا آخر یک مسیر را طی میکنند. این سه مسیر عبارتند از:

۱ ـ راه کلاسیک (Classical) یا اصلی ۲ ـ راه آلترناتیو (Alternative) یا پروپردین (Properdin) یا فرعی

۳ ـ راه لکتین متصل شونده به مانوز (Mannon – binding lectin) . انتخاب هر یک از این سه مسیر بستگی به نوع ماده فعال کننده ای (Activator) دارد که در سطح میکروب یا سلول می تواند پروتئینهای اولیه را در هر یک از این راهها فعال نماید.

راه کلاسیک با فعال شدن C1q آغاز گشته و به C9 ختم می شود ولی راه آلترناتیو ازC3 آغاز می شود. راه آلترناتیو در نیمه مسیر، یعنی از C5 به راه کلاسیک می پیوندند و در نتیجه مابقی مسیر یعنی از C5 تا C9 در هر دو راه مشترک است. در اینجا فقط دو مسیر کلاسیک و آلتر ناتیو توضیح داده می شود.



مسیر کلاسیک

فعال کننده ها (Activators) یا موادی که سیستم کمپلمان را از راه کلاسیک فعال می کنند شامل دو دسته هستند:

الف ـ فعال کننده هائی که منشاء ایمونولوژیک دارند – مهمترین راه فعال شدن سیستم کمپلمان از راه کلاسیک توسط ایمونوگلبولین های کلاسهای IgG , IgM صورت می گیرد.کمپلکس میکروب یا آنتی ژن با IgM IgG, که در نتیجه واکنشهای ایمنی بوجود می آیند.

نکته : مجموعه آنتی ژن متصل شده به آنتی بادی را کمپکلس ایمنی IC (Immune Complexes) گویند.

ب- **فعال کننده هائی که منشاء غیر ایمونولوژیک دارند** ـ مواد غیر ایمونولوژیک مختلفی می توانند سیستم کمپلمان را از راه کلاسیک فعال نمایند. به عنوان مثال: پروتئین سی ـ رآکتیو C- Reactive Protein (CRP)

مرحله شناسائی (Recognition) در راه کلاسیک با همکاری پروتئین C1 و در راه آلترناتیو با همکاری پروتئین C3b انجام می گیرد. اولین پروتئین راه کلاسیک سیستم کمپلمان C1 می باشد که از سه جزء پروتئینی C1q، C1s , C1r تشکیل شده است. بطور طبیعی و در افراد سالم این سه جزء محکم به یکدیگر متصل می باشند و بصورت جداگانه دیده نمی شوند ولی در موارد پاتولوژیک می توان جداگانه آنها را در سرم شناسائی کرد. اتصال مولکولهای C1q , C1r , C1s به یکدیگر احتیاج به یون کلسیم دارد. C1q دارای شش سر کروی می باشد که حداقل دو تا از آنها باید به دو ناحیه FC از IgM یاIgG متصل شودتا منجر به فعال شدن C1r و سپس C1s شود.C1s مسیر را ادامه داده به ترتیب C4وC2 را شکسته و با به هم پیوستن قطعات شکسته شده بزرگتر (b) آنها منجر به تولید آنزیمهای C3کانورتاز و سپس C5 کانورتاز میشود.C5b که بر سطح سلول هدف متصل شد به عنوان رسپتور C6 و سپس اجزا بعدی عمل کرده و تهایتا کمپلکس C5b6789nبه غشای سلول حمله (Membrane attack Complex, MAC) می کند و در غشاء میکروب یا سلول ناودانی را شکل می دهند که موجب از بین رفتن انواعی از میکروبها (مثل گونه نایسریا) یا سلول (Cytolysis) مورد هدف خواهند شد. تعداد مولکولهای C9 بین ۱۰ تا ۱۶ می باشد.

*نکته:در بعضی کتب (و شکل زیر)C3 کنورتاز به صورت C4b2a و C5کنورتاز بصورت C4b2a3b نمایش داده شده است.

سوال:به نظر شما چرا مولکول IgM بهترین فعال کننده کمپلمان است؟

مسیر آلترناتیو یا فرعی

راه آلترتانیو سیستم کمپلمان، جزیی از اجزا ایمنی ذاتی است و می تواند بعضی از باکتریها، ویروسها و سلولهای سرطانی را از بین ببرد.

فعال کننده ها (Activators) یا موادی که راه آلترناتیو سیستم کمپلمان را فعال می کنند مانند راه کلاسیک شامل دو دسته اند:

الف ـ فعال کننده هائی که منشاء ایمونولوژیک دارند.

کمپلکسهای میکروب یا آنتی ژن با آنتی بادی کلاسهای IgA , IgG4 , IgE بصورت مجموعه های ایمنی که در نتیجه واکنشهای ایمنی میزبان تشکیل می شوند.

ب-فعال کننده هائی که دارای منشاء غیر ایمونولوژیک هستند. مانند آنزیمهای شبیه تریپسین،ترومبین،پلاسمین, اندوتوکسین باکتریهای گرم منفی, زیموزان دیواره سلولی مخمرها، برخی از انگلها و ویروسها،سلولهای آلوده به ویروس و سلولهای سرطانی.

اولین جزء لازم برای فعال شدن راه آلترناتیو قطعهٔ C3b است که به مقدار جزئی و بطور مداوم در جریان خون بوجود می آید

مولکول C3 بعنوان بیشترین جز سیستم کمپلمان در جریان خون به دو صورت دیده می شود ، یکی شکل طبیعی و دست نخورده که حاوی پیوندهای تیواستر است و دیگری شکل تغییر یافته که به صورت C3(H2O) یا C3i نشان داده می شود که در آن پیوندهای تیواستر توسط آب هیدرولیز شده است

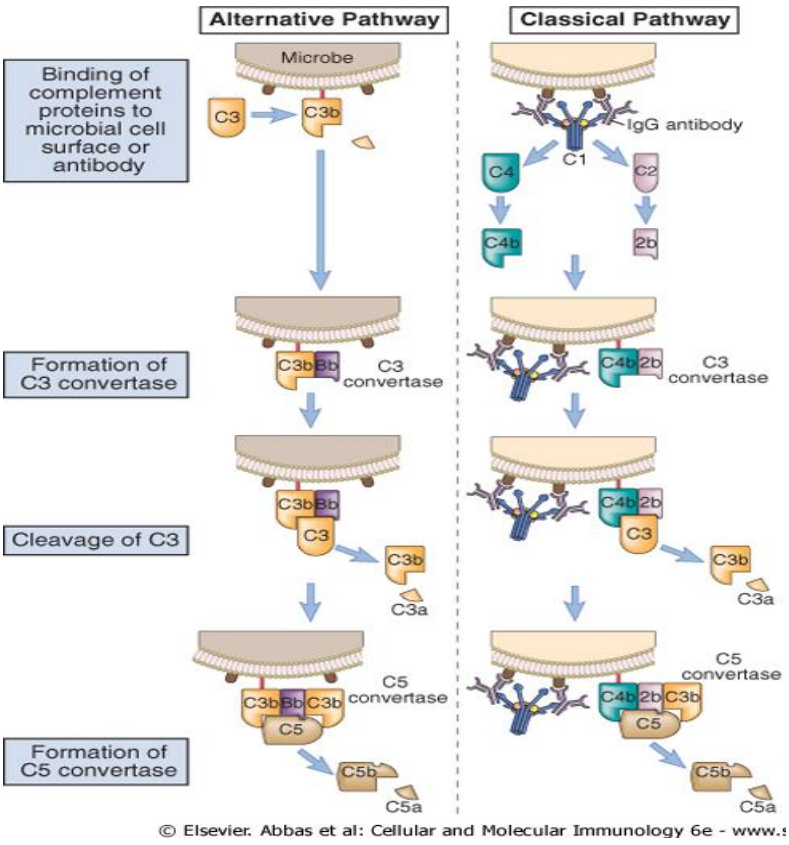
مولکول C3b با پروتئینی بنام فاکتور B تشکیل کمپلکس (C3bB) را می دهد

پروتئین دیگری بنام فاکتور D که خاصیت آنزیمی دارد فاکتور B را در این مجموعه شکسته و به دو جزء Ba و Bb تبدیل می کند. قطعهٔ بزرگتر (Bb) با C3b تشکیل کمپلکس آنزیمی را می دهد که خود یک آنزیم تبدیل کننده بوده و می تواند C3 را به اجزاء C3a و C3b تبدیل کند

برخی از مولکول های C3b که به این ترتیب بوجود می آیند در مجاورت کمپلکس C3bBbبر سطح آنتی ژن فرود آمده و سپس فاکتور B بر این مولکول های C3b تأثیر کرده و به علت پایداری بیشتر به سمت تشکیل کمپلکس پیش می رود

این کمپلکس قادر است تعداد بیشتری مولکول C3 را به C3b و C3aتبدیل کند بنابراین کمپلکس C3bBb کونورتاز مسیر آلترنایو است و عملش شکستن مولکول های C3 بیشتر است با بوجود آمدن مولکول های بیشتر C3b و اتصال به C3 کانورتاز کمپلکس هائی تشکیل می گردد که خاصیت تبدیل کنندگی مولکول C5 را داشته و بنام C5-Convertase نامیده می شود

C5-Convertase پروتئین C5 را به دو جزء C5a و C5b تبدیل می کند ، با بوجود آمدن جزء C5b اولین جزء در تشکیل کمپلکس حمله غشائی ایجاد شده و هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو به یکدیگر می پیوندد



خواص بیولوژیکی قطعات کمپلمان

پروتئینهای سیستم کمپلمان در حالت طبیعی و دست نخورده فعالیت بیولوژیکی ندارند. با فعال شدن اولین پروتئین سیستم کمپلمان و شکسته شدن آن، علاوه بر از بین رفتن میکروب یا سلول مورد هدف، یک سری اعمال بیولوژیکی نیز توسط این قطعات صورت می پذیرد. مهمترین خواص بیولوژیکی قطعات فعال شده کمپلمان عبارتند از:

فاکتورهای آنافیلاتوکسین (Anaphylatoxin Factors) : قطعات کوچک پپتیدیC5a, C4a, C3a شبیه هورمون می باشند. این قطعات به گیرنده های اختصاصی در سطح سلولها متصل می شوند و سلول را وادار به انجام اعمال بیولوژیکی خود می کنند. خواص بیولوژیکی قطعات آنافیلاتوکسین شامل موارد زیر می باشند:

وادار کردن سلولهای ماست سل (Mast cell) و بازوفیل به ترشح آمینهای وازواکتیو (Vasoactive amines) مانند هیستامین که انقباض ماهیچه های صاف و افزایش نفوذ پذیری مویرگها را به دنبال دارد. قوی ترین آنافیلاتوکسین C5a و ضعیف ترین آن C4a می باشد.

فاکتورهای شیموتاکتیک (Chemotactic): قطعات C3a , C5a دارای خاصیت شیموتاکتیک می باشند. این فاکتورها سبب جلب و فراخوانی لوکوسیتها به محلی که سیستم کمپلمان فعال گردیده و این فاکتورها تولید شده اند، می شوند مهمترین و قوی ترین فاکتور شیموتاکتیک C5a می باشد که برای نوتروفیلها بسیار موثر است . قطعه C5a به غیر از بسیج فاگوسیتهاافزایش چسبندگی آنها به دیواره عروق , فعال کردن آنها یعنی تشدید عمل بیگانه خواری و تحریک انفجار تنفسی می شود. روی سلولهای نوتروفیل حدود ۵۰ تا صد هزار رسپتور برای C5a وجود دارد.

التهاب Inflammation

هنگامی که آسیب بافتی بر اثر باکتریها، ضربه یا تروما (trauma) ، مواد شیمیایی، گرما یا هر پدیده دیگری به وجود می آید مواد متعددی که موجب بروز تغییرات ثانویه بسیار شدیدی در بافتها می گردند، توسط بافتهای آسیب دیده آزاد می شوند. تمامی این مجموعه تغییرات بافتی، التهاب یا آماس (inflammation) نامیده می شود.

التهاب توسط علائم زیر مشخص می گردد: ۱ ـ اتساع رگهای خونی موضعی که حاصل آن افزایش جریان خون موضعی است. ۲ ـ افزایش نفوذ پذیری مویرگها که موجب نشت مقادیر زیاد مایع به داخل فضاهای میان بافتی میشود. ۳ ـ غالباً لخته شدن مایع در فضاهای میان بافتی به علت وجود مقادیر بیش از حد فیبرینوژن و سایر پروتئینهایی است که از مویرگها نشت میکنند. ۴ ـ مهاجرت تعداد زیاد گرانولوسیتها به داخل بافت ۵ ـ متورم شدن سلولهای بافتی،

بعضی از فرآورده های متعدد بافتی که در بروز این واکنشها و ایجاد التهاب دخالت دارند: برای مثال می توان از هیستامین، ، چندین فرآورده مختلف ناشی از واکنش سیستم کمپلمان، فرآورده های ناشی از واکنش سیستم لخته کننده خون و تعدادی از سایتو کاینها که توسط سلولهای T فعال شده آزاد می شوند.

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

ماکروفاژها بافتی خط دفاعی اول در برابر عفونت است. ظرف چند دقیقه بعد از شروع التهاب، ماکروفاژهایی که از قبل در بافتها وجود دارند، بلافاصله اعمال فاگوسیتی خود را شروع می کنند. تهاجم نوتروفیلی ناحیه ملتهب یک خط دفاعی دوم است در ظرف حدود ساعت اول بعد از شروع التهاب، تعداد زیادی از نوتروفیلها شروع به تهاجم به داخل ناحیه ملتهب شده می کنند که بلافاصله اعمال نظافتی خود را برای کشتن باکتریها و خارج کردن مواد خارجی شروع کنند.

تشکیل چرک

هنگامی که نوتروفیلها و ماکروفاژها مقادیر زیاد باکتریها و بافتهای نکروتیک را احاطه می کنند تمام نوتروفیلها و تعداد زیادی از ماکروفاژها سرانجام می میرند. بعد از چندین روز، غالباً حفره ای در بافتهای ملتهب نسبتهای مختلف بافت نکروتیک، نوتروفیلهای مرده، ماکروفاژهای مرده و مایع بافتی به وجود می آید. یک چنین مخلوطی معمولاً چرک (pus) نامیده می شود.

سیتوکاین و ایمنی در عفونت (cytokine & Immunity to infection)

آنجنانکه به خاطر دارید سیستم ایمنی دو بازو دارد . ایمنی هومورال و ایمنی سلولی .ایمنی هومورال مکانیسم اصلی در مقابل میکروب های خارج سلولی و سموم است ولی این سیستم در مقابل بعضی از میکروبها که در داخل سلول ها حتی در داخل فاگوسیت ها زنده می مانند (مانند عامل بیماری سل) ناکاراست. ایمنی سلولی مسئول از بین بردن این دسته از میکروبها است.

سوال مهم این است که چگونه سیستم ایمنی در مقابل هر پاتوژن ،بازوی مناسب را بکار می گیرد؟

برای پاسخ به این سوال باید ابتدا عملکرد زیر گروه های Th را بشناسیم.

زیر گروه Th1 :

سلولهای Th1 سلولهایی هستند که با تولید سایتو کاین ها یی نظیر IL-2و INF-γ و TNF-β پاسخ ایمنی را به سمت ایمنی سلولی سوق می دهند.

مهمترین اثرات IL- 2عبارتند از:

۱-تحریک تکثیر لنفوسیت های T، B و سلول NK

مهمترین اثرات IFN –γ عبارتند از:

i. فعال ساختن ماکروفاژها و افزایش قدرت میکروب کشی در آنها
ii. تحریک بروز مولکول های MHC کلاس یک (I) و دو (II) و مولکول های کمک تحریکی بر سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC)
iii. تحریک تمایز سلول های $CD4^{+}T$ به سمت سلول های Th_1
iv. مهار تکثیر سلول های Th_2

زیر گروه Th2 :

سلول های Th2 سلولهایی هستند که با تولید سایتو کاین هایی نظیر IL-4, IL-5 و بازوی ایمنی هومورال را به راه می اندازند.اکنون اثرات سایتوکاینها را بررسی می کنیم:

مهمترین اثرات IL -4 عبارتند از:

۱-تحریک تولید IgE ,تکثیر ماست سل ها

۳-تحریک تمایز لنفوسیت های Th_2 که پاسخ های ایمنی را به سمت ایمنی هومورال سوق می دهند.

۴-مقابله با اثرات اینترفرون گاما $(IFN - \gamma)$

مهمترین اثرات IL -5 عبارتند از:

۱. تحریک تولید IgA.
۲. فعال ساختن و تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل

مهمترین اثرات IL -10 عبارتند از :

۱. IL -10 سبب مهار پاسخ های ایمنی سلولی می شود.

سلول های Th2 با تولید این سایتو کاین ها باعث تحریک رشد و تمایز سلولهایBو تحریک جهت تولید آنتی بادی های IgE, IgA می گردند .این آنتی بادیها عموما از انواعی هستند که به فعالیت فاگوسیتها کمک نمی کنند یعنی اپسونین نیستند .این آنتی بادیها مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال نمی کنند.(پس اپسونینهای این مسیر تولید نمی شود).در واقع باعث فعالیت اجزا مستقل از سیستم فاگوسیتها و مانع فعالیت ماکروفاژها میشود.این نوع پاسخ نقش عمده ایی در پاسخ های قوی آنتی بادی مانند دفاع در مقابل انگلها و و اکنشهای آلرژیک بازی میکند.

با توجه به شناختی که از فعالیت زیرگروههای Th پیدا کردید فکر میکنید که عامل مهم در تعیین نوع بازوی ایمنی چیست؟ همانطور که حدس زدید برتری میزان نسبی هر یک از زیرگروهها ,اصلی ترین عامل در تعیین نوع بازوی ایمنی فعال شده است .

سوال بعدی این است که چگونه تعداد یک زیرگروه بر دیگری فزونی می یابد؟

عواملی مانند ماهیت آنتی ژن,راه ورود آنتی ژن,محل عر ضه آنتی ژن و ماهیت APC , سابقه تماس فرد با آنتی ژنها و بالانس سایتوکاینهایی که از قبل در محیط برخورد آنتی ژن و سلول Th موجود است (الگوی سایتوکاینی موجود) وساختار ژنتیکی میزبان بر ایجاد یک زیر گروه خاص از Th از Th0 تاثیر می گذارد.نهایتاایجاد یک زیر گروه ,ایجاد زیر گروه دیگر را بلوک میکند.

ایمنی در عفونت

مهم ترین نقش سیستم ایمنی ، محافظت از میزبان در برابر میکروب ها ی بیماریزاست و به ندرت اتفاق می افتد که میکروارگانیزم هایی که روزانه با افراد سالم تماس پیدا می کنند باعث بروز بیماری شوند چرا که اغلب آنها در طی چند ساعت توسط مکانیزم غیر اختصاصی شناسایی و نابود می شوند . تنها در صورتی که ارگانیزم عفونی بتواند این خط اولیه را بشکند پاسخ ایمنی اختصاصی به راه می افتد .

ایجاد بیماری عفونی در فرد شامل تعاملات پیچیده ای بین میکروب عامل بیماری و میزبان است. وقایع اصلی طی عفونت شامل ورود میکروب ، تهاجم و استقرار در بافت ها، فرار از سیستم ایمنی میزبان و آسیب به بافت و اختلال در عملکرد طبیعی بافت است . بعضی از میکروب ها حتی بدون استقرار در بافت و تکثیر گسترده می توانند بیماری ایجاد کنند، بیماریزایی میکروب ها متأثر از خصوصیات متعددی از آنهاست و مکانیسم های بسیار متنوعی در پاتوژنز بیماری های عفونی شرکت دارند مثلاً برخی از میکروب ها بیماری را با آزاد ساختن سم ایجاد می کنند بدون اینکه کلونیزاسیون وسیعی در بدن میزبان داشته باشند.

اگر چه واکنش های دفاعی میزبان در برابر میکروب ها متنوع و متعدد می باشد ولی دارای چندین خصوصیت عمومی و مهم است :

۱) دفاع در برابر میکروب ها توسط مکانیسم های ایمنی ذاتی و اکتسابی صوت می گیرد : ایمنی ذاتی به عنوان خط دفاعی اولیه و ایمنی اکتسابی به عنوان واکنش بعدی میزبان صورت می گیرد . بسیاری از پاتوژن ها از سد ایمنی ذاتی گذشته پس مقآبله با آنها شدیداً وابسته به ایمنی اکتسابی است . پاسخ های ایمنی اکتسابی سبب افزا یش توان پاسخ دهی ایمنی ذاتی شده و سبب القاء و تولید سلول های اجرائی و عملگر می شوند که نتیجهٔ آنها حذف میکروب است.این پاسخ ها همچنین سبب شکل گیری سلول های خاطره ای می شوند و به عبارت دیگر ایمنی محافظتی ایجاد می کنند .

۲) سیستم ایمنی در برابر انواع مختلف میکروب ها پاسخ های متفاوت و بسیار تخصصی تدارک می بینند تا به بهترین وجهی با عوامل عفونی مقآبله کنند .

۳) بقا و آسیب زائی میکروب ها در بدن میزبان شدیداً وابسته به توان آنها در فرار یا مقاومت در برابر سیستم ایمنی است.

۴)آسیب های بافتی و بیماری در بسیاری از عفونت ها ممکن است به دلیل پاسخ ایمنی میزبان به میکروب ها و محصولات آنها باشد و خود میکروب در آن نقشی نداشته باشد . به این دسته از ضایعات اصطلاح ایمونوپاتولوژیک داده اند

*میکروارگانیزم های بیماری زا بسیار متنوع بوده و در پنج گروه ویروس ها ، باکتری ها،قارچ ها ، تک یاخته ها و کرم ها طبقه بندی می شوند.

باکتریها

عفونت های باکتریایی بر جوامع بشری اثرات شگرفی داشته اند و علیرغم کشف آنتی بیوتیک ها، همچنـان تهدیـدی برای سلامت عمومی به حساب می آیند.

طاعون ناشی از یرسینیا پستیس یک چهارم جمعیت اروپا را در قرون وسطی کشت و این در حالی است کـه عفونـت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس همچنان یک تهدید جهانی به حساب می آید.

چهار نوع اصلی دیواره سلولی باکتری ها شناخته شده اند

باکتری های گرم مثبت

باکتری های گرم منفی

مایکوباکتری ها

اسپیروکت ها

لیپید خارجی دو لایه در ارگانیسم های گرم منفی بسیار مهم است، زیرا کمپلمان در اغلب موارد آن را لیز می کنـد. با این حال، از بین بردن اکثر باکتری ها نیازمند فاگوسیتوز باکتری است. سطح خارجی باکتری ممکن اسـت حـاوی تاژک یا پوشیده از کپسول محافظت کننده باشد. کپسول می توانند فعالیت فاگوسیت ها یا کمپلمان را مختـل کنـد، اما اپسونیزاسیون به شناسایی آنها کمک میکند.LPS مهم ترین فعال کننده ایمنـی ذاتـی در بـاکتری هـای گـرم منفی است. LPS التهاب موضعی و منتشر را بر می انگیزد وقایعی که شرح خواهیم داد، برای میزبان مفید هستند و در مقاومت به باکتری های بیماریزا نقش اساسی دارند. با این حال، همه پاسـخ هـای ایمنـی کـه در از بـین بـردن پاتوژن های مهاجم موثر هستند، همزمان ممکن است به میزبان آسیب بزنند.

مثال:در عفونت شدید (مثل پارگی روده) با باکتری های گرم منفی و درنتیجه وجود مقادیر زیـادی از LPS ,پاسـخ منتشر بهLPS باکتری ها ممکن است به آسیب بافتی ایمونولوژیک به نام شوک اندوتوکسـین یـا شـوک سـپتیک (septic shock / endotoxin shock) بیانجامـد کـه وقـوع همزمـان انعقـاد داخـل عروقـی منتشـر(DIC) ,هیپوگلیسمی , و نارسایی قلبی عروقی و نکروز خونریزی دهنده را شامل می شود که در نهایـت بـه نارسـایی اعضـاء حیاتی بدن و مرگ می انجامد

الگوی رشد باکتریها: بعضی داخل سلولی و بعضی خارج سلولی

مثال خارج سلولی :استافیلوکوک آرئوس ؛ استرپتوکوک پنومونیه (کپسول دار)

مثال داخل سلولی: عامل سل

- پاسخ ایمنی به باکتری‌های داخل سلولی و خارج سلولی متفاوت می‌باشد:

ایمنی در برابر باکتری های خارج سلولی

بیماری ناشی از این باکتری های خارج سلولی با دو مکانیسم اصلی صورت می گیرد : اولاً این باکتری ها سبب القاء التهاب میشوند که نتیجهٔ آن تخریب بافت در موضع عفونت است. ثانیاً بسیاری از این باکتری ها توانایی تولید سم دارند که اثرات پاتولوژیک متنوعی دارد . از جمله سموم میکروبی می توان به اندوتوکسین ها یا اگزوتوکسین ها اشاره کرد . اندوتوکسین ها اجزاء دیواره سلولی باکتری ها هستند و اگزوتوکسین ها سمومی هستند که فعالانه توسط باکتری ها به بیرون از میکروب ترشح می شوند . از مهمترین اندوتوکسین های باکتری های گرم منفی لیپوپلی ساکارید دیواره سلولی یا(LPS) می باشد که جزء محرک های قوی تولید سیتوکین توسط ماکروفاژهاست

مکانیسم های ایمنی ذاتی : در برابر باکتری های برون سلولی عبارتند از فراخوان سلولی و جلب سلولهای ایمنی غیر اختصاصی به موضع عفونت ، فعال شدن سیستم کمپلمان ، اپسونیزاسیون ، فاگوسیتوز ، پاسخ های التهابی و لیز مستقیم باکتری ، مهم ترین جزء ایمنی غیر اختصاصی که می تواند در همهٔ فعالیت ها ی فوق دخالت داشته باشد سیستم کمپلمان است.

مکانیسم های ایمنی اکتسابی:

* ایمنی هومورال ، پاسخ ایمنی محافظتی اصلی در برابر باکتری های برون سلولی است . وظیفهٔ این پاسخ حذف میکروب ها و خنثی سازی سموم آنهاست . پاسخ آنتی بادی در برابر این دسته از باکتری ها علیه آنتی ژن های دیواره سلولی و سموم ترشحی روی می دهد . این آنتی ژن ها ممکن است پروتئینی یا پلی ساکاریدی باشند ، پلی ساکاریدها نمونهٔ بارزی از آنتی ژن های مستقل از تیموس هستند. مکانیسم های اجرایی ایمنی هومورال در این موارد عبارتند از خنثی سازی، اپسونیزاسیون ، بیگانه خواری و فعال کردن کمپلمان از مسیر کلاسیک .

فرار باکتری از سیستم ایمنی:

بیماریزایی باکتری های برون سلولی به علت وجود مکانیسم های متعددی است که باعث مقاومت آنها در برابر پاسخ های ایمنی میزبان می گردد ، این مکانیسم ها شامل مکانیسم های ضد بیگانه خواری ، مهار سیستم کمپلمان یا غیرفعال کردن محصولات آنها می باشد : چند نمونه از این مکانیسم ها عبارتند از :

۱) تولید آنزیم توسط باکتری: برخی از باکتری ها آنزیم هایی تولید می کنند که پروتئولیتیک بود ه و می تواند قطعه C5a را بشکند و فراخوان و کموتاکسی سلول ها را مختل نماید.
۲) تولید کپسول: کپسول دیواره های پلی ساکاریدی در دور برخی باکتری ها سبب ایجاد مقاومت بر علیه بیگانه خواری شده و بیماریزائی بیشتری نسبت به سویه های همولوگ فاقد کپسول دارند . همچنین وجود کپسول و پوشانیده شدن پپتیدوگلیکان سطح باکتری های گرم مثبت از فعالیت کمپلمان جلوگیری می کند.
۳) تغییر در آنتی ژن های سطحی: در برخی باکتری ها نیز نظیر هموفیلوس آنفلوآنزا ، تغییر در تولید گلیکوزیدازها منجر به ایجاد تغییرات شیمیایی درLPS سطحی و سایر پلی ساکاریدهای باکتری می گردد. این امر باکتری را قادر می سازد تا از پاسخ ایمنی هومورال در برابر آنتی ژن های مذکور فرار کند.
۴) پوشیده شدن آنتی ژن: برخی باکتری ها می توانند آنتی ژن ها ی سطحی خود را پوشانده و از دید سیستم ایمنی مخفی نمایند، مثلاً استرپتوکوک ها در سطح خود دارای پروتئین M می باشند که می تواند به فیبرینوژن متصل شده و سطح باکتری را با فیبرینوژن میزبان بپوشاند و یک پوشش خودی بر روی باکتری احاطه شده و توسط سیستم ایمنی شناسائی نشود.

ایمنی در برابر باکتری های داخل سلولی :

یک ویژگی مهم باکتری های درون سلولی اختیاری این است که می توانند در داخل فاگوسیت ها زنده مانده و حتی تکثیر شوند. از آنجا که این باکتری ها در داخل سلول از دسترسی آنتی بادی ها در امان هستند برای حذف آنها به ایمنی سلولی نیاز است.

پاسخ ایمنی ذاتی : به باکتری های داخل سلولی عمدتاً توسط فاگوسیت ها و سلول های NK تشکیل شده است. فاگوسیت ها (ابتدا نوتروفیل ها و سپس ماکروفاژها) این میکروب ها را بلعیده و سعی در نابودی آنها دارند ولی این باکتری ها در برابر تخریب درون سلولی مقاومت می کنند . باکتری های داخل سلولی باعث فعال شدن سلول های NK می شوند. سلول های NK نیز با ترشح IFN-γ باعث فعالیت شدید ماکروفاژها می گردد و حذف باکتری بهتر انجام شود.

پاسخ های ایمنی اکتسابی : پاسخ ایمنی محافظتی اصلی در برابر باکتری های درون سلولی است و نقش مهم و اصلی بر عهدهٔ ایمنی سلولی می باشد. ایمنی سلول شامل ۱) فعال شدن ماکروفاژها توسط سیگنال ها و سایتوکاین های ترشح شده از سلول T کمکی و NK که منجر به فعالیت شدید ماکروفاژ و انهدام میکروب ها ی فاگوسیت شده می شود. ۲) انهدام سلول های آلوده توسط لنفوسیت های T سایتوتوکسیک

فرار باکتری های درون سلولی از سیستم ایمنی :

باکتری های درون سلولی مختلف راهکارهای متفاوتی را برای مقاومت در برابر نابودی توسط فاگوسیت ها بروز می دهند . پیامد عفونت با این نوع ارگانیسم ها بستگی به این عامل دارد که مکانیسم های میکروب کشی توان و قدرت بیشتری داشته باشند یا مقاومت و فرار باکتری ها از دست T ماکروفاژهای فعال شده توسط سلول های سیستم ایمنی ، مقاومت نسبت به فاگوسیتوز دلیل تمایل این باکتری ها برای ایجاد عفونت های مزمن و عود کننده میباشد. این باکتری ها از مکانیسم های متفاوتی برای فرار استفاده می کنند از قبیل :

الف) ممانعت از تشکیل فاگولیزوزوم (آنچنان که در میکوباکتری سل و لژیونلا پنوموفیلا دیده می شود).

ب) تخریب غشاء فاگوزوم و فرار به سیتوپلاسم (آنچنان که در لیستریامنوسایتوژنز دیده می شود: این باکتری پروتئین همولیزین تولید کرده که توانائی تخریب غشاء فاگوزوم را دارد).

ج)حذف واسطه های فعال اکسیژن (آنچنان که در میکوباکتری جذام دیده می شود : فنولیک گلیکولیپید توسط باکتری سنتز شده و می تواند مواد سمی حاصل از متابولیسم اکسیژن مثل رادیکالهای فعال را از بین ببرد.

ویروسها:

ویروس ها میکروارگانیسم های داخل سلولی اجباری هستند که در درون سلول ها تکثیر می یابند واز اسید نوکلئیک و دستگاه سنتز پروتئین میزبان استفاده می کنند . ویروس ها بعد از ورود به بدن میزبان از طرق مختلف

ایجاد بیماری می کنند. تکثیر ویروس با سنتز طبیعی پروتئین های سلول تداخل کرده و باعث آسیب و مرگ سلول آلوده می گردد این امر باعث اثرات سیتوپاتیک ویروس می شود . ویروس ها ی غیر سایتوپاتیک ممکن است باعث عفونت های نهفته گردند که در طول آن ویروس در سلول میزبان باقی مانده و پروتئین ها یی را می سازد که می توانند عملکرد سلول میزبان را تغییر دهند.

ایمنی ذاتی در برابر ویروس ها : مکانیسم اصلی ایمنی ذاتی در برابر ویروس ها ، مهار عفونت بوسیلهٔاینترفرون ها نوع یکIFN (α و β) ماکروفاژها و کشتار سلول های آلوده بوسیلهٔ سلول هایNK می باشد . این سیتوکین اینترفرون ها ی نوع هم باعث مهار رشد و تکثیر ویروس در سلول های آلوده شده و هم بر روی سلول های غیر آلوده حالتی موسوم به (حالت ضد ویروسی) ایجاد می کند.

ایمنی اختصاصی علیه ویروس ها : ایمنی اکتسابی علیه ویروس ها توسط آنتی بادی ها و سلول ها ی Tc صورت می گیرد . آنتی بادی ها مانع از اتصال ویروس و ورود آنها به سلول های میزان می گردند و فقط در مرحلهٔ خارج سلولی زندگی ویروس ها مؤثرند . آنتی بادی های خنثی کننده با ممانعت از اتصال ویروس به سلول از ورود آن جلوگیری کرده و از طرف دیگر به عنوان اپسونین می توانند در فاگوسیتوز ویروس موثر باشند ، همچنین کمپلکس آنتی بادی و ویروس باعث فعال شدن سیستم کمپلمان شده که می تواند در لیز ویروس موثر باشد.

ویروس‌ها می‌توانند از مکانیسم‌های دفاعی میزبان فرار کنند

- تغییرات آنتی ژنی
- جلوگیری از پردازش آنتی ژن
- تولید سایتوکاینهای مهاری
- کاهش پاسخ CTL
- آلوده ساختن سلولهای سیستم ایمنی

چنان چه در بالا اشاره شد، IFN-α و IFN-β دفاع ذاتی اصلی علیه عفونت‌های ویروسی می‌باشند اما برخی

ویروس‌ها راه کارهایی جهت فرار از فعالیت آنها به کار می‌گیرند . این ویروس ها شامل هپاتیت C می‌باشند که مشخص شده اثر ضد ویروسی اینترفرون‌ها را سرکوب یا مهار فعالیت می‌کنند. مکانیسم دیگر جهت فرار از پاسخ‌های میزبان که توسط HSV به کار می‌رود، مهار عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های میزبان آلوده می‌باشد

انگل (Parasite)

واژه پارازیت شمار بسیاری از تک یاخته ها و کرم ها را در بر می گیرد که عمدتاً کشورهای در حال توسعه به آنها دچار می شوند .به دلیل تنوع دنیای انگلی، یک قاعده کلی برای عملکرد آنها وجود ندارد، اما تفاوت عمده بین انواع انگل ها این است که تک یاخته ها، یوکاریوت های تک سلولی می باشند که معمولاً در سلول های میزبان زنده مانده و تکثیر می یابند .در حالی که انگل های کرمی ارگانیسم های چند سلولی می باشند که به انسان حمله کرده و توانایی زنده ماندن و تکثیر با انسان را دارند.

<u>پروتوزوا ها (تک یاخته):</u>

بعضی خارج سلولی و بعضی داخل سلولی

مثال: پلاسمودیوم,امیب,تریپانوزوم,لیشمانیا و توکسوپلاسما

ایمنی ذاتی در برابر انگل ها : هر چند نشان داده شده است که انگل های کرمی و تک یافته ای می توانند مکانیسم های مختلف سیستم ایمنی ذاتی را فعال کنند ، اما این ارگانیسم ها اغلب در بدن میزبان خود باقی مانده و تکثیر یافته و خود را با سازوکارهای دفاعی میزبان تطبیق می دهند . اصلی ترین پاسخ ایمنی ذاتی در برابر انگل ها بویژه تک یاخته ها فاگوسیتوز است. فاگوسیت ها به انگل های کرمی حمله برده و برای کشتن میکروارگانیسم هایی که به دلیل ا ندازهٔ بزرگ قابل بلعیده شدن نیستند ، مواد کشنده ای ترشح می کنند ، اما بسیاری از کرم ها دارای پوشش ضخیمی هستند که باعث مقاومت آنها در برابر مکانیسم های سلول کشی نوتروفیل ها و ماکروفاژها می شود.

مکانیسم اصلی دفاعی در برابر تک یاخته هایی که درون ماکروفاژ ها زندگی می کنند ، ایمنی سلولی خصوصاً فعال شدن ماکروفاژ توسط سیتوکین های مترشحه از سلول های TH1 است.

کرمها:

ارگانسیم های چند سلولی (نمی توانند داخل سلول باشند) محل زندگی:در بافت یا روده است. مثال: شیستوزوما,فیلاریا,کرمهای قلاب دار

دفاع در برابر عفونت های کرمی از طریق فعال شدن سلول های Th2 و تولید IgE و فعال شدن ائوزینوفیل ها انجام می گیرد.

IgE های اختصاصی بعد از تولید از سمت Fab روی کرم می چسبند . از سمت Fc به رسپتورFcεR روی ائوزنوفیل متصل میشوند و گرانول های خود را خالی می کنند (مهم ترین پروتئین کشنده کرم ها ،MBP یا پروتئین بازی اصلی است) .این پدیده را Antibody depended cell mediated (ADCC) cytotoxicity یا مرگ سلولی وابسته به آنتی بادی می نامند. زمانی رخ می دهد که هدف بافت یا یک ارگانیسمی چند سلولی باشد که فاگوسیت قادر به بلعیدن آن نباشد . در ADCC یک سلول مانند ائوزنوفیل ، ماکروفاژ ،NK یا نوتروفیل که خاصیت سلول کشی یا سایتوتوکسیسیتی دارد، قادر است که سلول هدف پوشیده از آنتی بادی اختصاصی را از بین ببرد . سلول های هدف ابتدا با IgG(NK سل و ماکروفاژ) IgE (ائوزنوفیل) IgA(ماکروفاژ) پوشیده شده و سپس به FCR مخصوص خود روی سطح سلول های عامل متصل می شود و در نتیجه اقدام به ترشح آنزیم های موجود در گرانول های خود می کند که موجب مرگ سلول هدف می گردد .

جهت کشاندن ائوزینوفیل به محل حضور کرم ماست سلها وارد عمل می شوند.ماست سل های بافت ها نیز دارای رسپتور FcεR هستند بنابراین IgE تولید شده علیه کرم روی ماست سل نیز می نشیند و آنها را تبدیل به ماست سل حساس شده می کند.در صورتیکهFab این IgEها با اپی توپهای اختصاصی روی کرم اتصال یافت , ماست سل دگرانوله می شود موادی مثل هیستامین ,پروستاگلاندین و لکوترینها ازاد شده و با ایجاد نفوذ پذیری و گشاد نمودن عروق زمینه خروج ائوزینو فیلها از رگها به سمت کرم راهم می آورند . این مواد باعث انقباض عضلات صاف نیز می شوند.

پاسخ های ایمنی اکتسابی در برابر انگل ها می تواند باعث آسیب بافتی شود . برخی از انگل ها و محصولات آنها باعث القاء گرانولوم همراه با فیبروز بافتی می شوند. استقرار تخم انگل شیستوزوما مانسونی در کبد سبب فعال شدن بیش از حد سلول های TCD4 و ماکروفاژها والقای واکنش ازدیاد حساسیت شده و نهایتا گرانولوم در اطراف تخم

انگل ایجاد می شود. . این گرانولوم به رغم اینکه باعث ایجاد حصاری در اطراف تخم انگل می شود . اما فیبروز شدید همراه با این نوع پاسخ سبب اختلال در جریان خون سیاهرگی ، افزایش فشارخون سیاهرگ باب و سیروز کبدی میگردد. همچنین، عفونت های انگلی فرض و پایدار، اغلب با تشکیل کمپلکس های ایمنی حاوی آنتی ژن های انگلی و آنتی بادی های اختصاصی علیه آنها همراه بوده و با رسوب کمپلکس های مذکور در دیوارۀ عروق و گلومرول های کلیه به ترتیب واسکولیت و نفریت ایجاد می شود

فرار انگل ها از چنگال سیستم ایمنی : انگل ها با کاهش ایمونوژنیسیته خود و کاهش یا ممانعت از ایجاد پاسخ های ایمنی میزبان خود را از سیستم ایمنی محفوظ نگه می دارند . شیوه های مختلف مقابله باسیستم ایمنی عبارتند از :

۱. تغییر آنتی ژنی: انگل ها می توانند آنتی ژن های سطحی خود را طی چرخه زندگی در میزبان مهره دار (انسان) تغییر داده و دو نوع از این تغییرات آنتی ژنی بخوبی شناسایی شده اند . اولین تغییر عبارت است از تغییر بیان آنتی ژن های انگل در مراحل چرخۀ زندگی، بطوریکه اشکال بافتی بالغ انگل دارای آنتی ژن ها ی بسیار متفاوتی از مراحل عفونت زا هستند (مانند انگل مالاریا) و دومین حالت ، تغییر دائم آنتی ژن ها سطحی انگل می باشد که احتمالاً ناشی از تغییرات برنامه ریزی شده در بیان ژنهای کد کننده آنتی ژن های سطحی است (مانند تریپانوزوم).

۲. انگل ها در جریان استقرار و اقامت خود در بدن میزبان مهره دار ، در برابر مکانیسم های اجرایی ایمنی میزبان مقاوم می شوند . بهترین مثال لارو شیستوزوم است که در جریان مهاجرت به ریه ، پوششی را کسب می کند که نسبت به آسیب دیدن توسط سیستم کمپلمان و سلول های Tسایتوتوکسیک مقاوم می شود.

۳.انگل ها از طریق مکانیسم های متعددی باعث مهار پاسخ های ایمنی میزبان می شوند ، مثلاً آنرژی (بی پاسخی) اختصاصی در برابر آنتی ژن های انگل در شیستوزومیازیس شدید و درعفونت های فیلاریایی دیده شده است

قارچ ها:

قارچ ها، یوکاریوت هایی با دیواره سلولی محکم و غنی از پلی ساکاریدهای پیچیده (نظیر کتین، گلوکان، و مانان) هستند.که در حدود۰۰ ۷۰,۰ گونه قارچ شناخته شده اند که تنها تعداد کمی از آنها برای انسان بیماریزا هستند. با این حال، با توجه به این که هنوز هیچ واکسن ضدقارچی تایید نشده و اغلب داروهای ضدقارچ عوارض جدی دارند، قارچ ها می توانند عفونت های شدید و حتی کشنده ایجاد کنند.

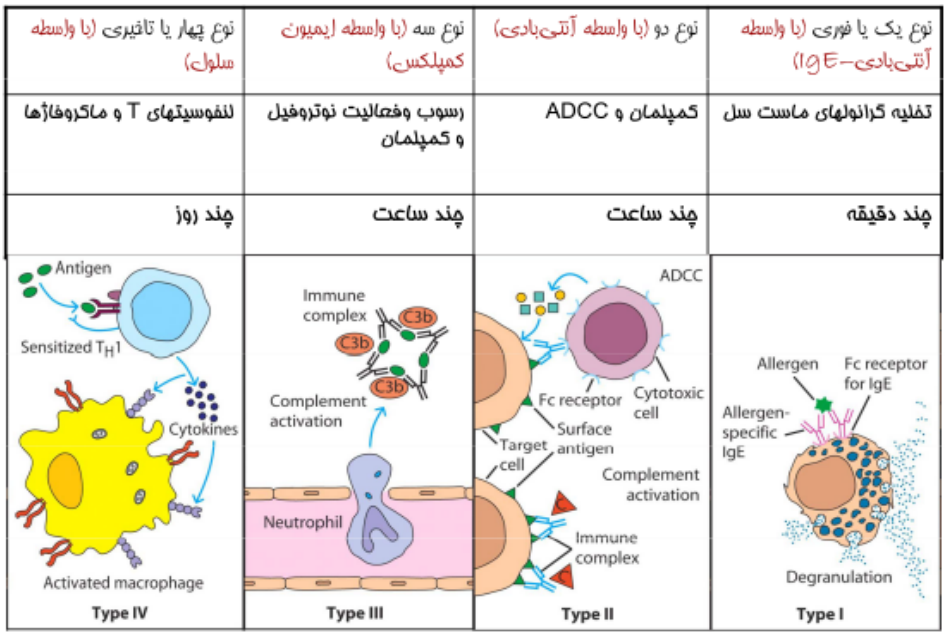
پاسخ ایمنی ضد قارچ ها تا حد زیادی از نوع سلولی است و جنبه های مشترک متعددی با پاسخ ایمنی ضد باکتری هادارد.

نکته: ساخت آنتی بیوتیک های ضدقارچ از ساخت آنتی بیوتیک های ضدباکتری دشوارتر است .چرا که قارچ ها ارگانیسم های یوکاریوت هستند و لذا نحوه ساخت پروتئین ها و مکانیسم های سازماندهی و تکثیر ژنوم آنها مشابه سلول های پستانداران است.

ایمنی با واسطه سلول های T برای مقاومت در برابر قارچ ها ضروری است و مطالعات نشان داده اند که نقش محافظت کننده بر عهده سلول های TH1 و ماکروفاژهای فعال است (نه پاسخ آنتی بادی).

واکنش های ازدیاد حساسیت

هنگامی که فردی از نظر ایمونولوژیک نسبت به یک آنتی ژن حساس شده است، تماس مجدد با همان آنتی ژن باعث ایجاد پاسخ ایمنی ثانویه می گردد .این واکنش ممکن است شدید بوده و منجر به آسیب بافتی گردد. چهار نوع ازدیاد حساسیت تعریف شده است. واکنش های نوع .I, II, III وابسته به واکنش آنتی ژن -آنتی بادی بوده درحالیکه نوعIV با دخالت سلول T ایجاد می شود . در گذشته از واکنش اخیر به دلیل طولانی تر بودن زمان پاسخ، به نام ازدیاد حساسیت نوع تأخیری 4 یاد می شد.



ازدیاد حساسیت نوع یک

آلرژی

در این نوع ازدیاد حساسیت آنتی بادی IgE دخالت دارد .این آنتی بادی در حالت طبیعی در عفونت ها به خصوص عفونتهای انگلی تولید می شود : ماست سل های بافت ها دارای رسپتور FcεR هستند بنابراین در برخورد اول با کرم, IgE تولید شده علیه کرم با استفاده از قسمت FC خود به گیرنده های واقع بر سطح ماست سل وبازوفیل متصل می شود و آنها را تبدیل به ماست سل حساس شده می کند. حدود ۵۰۰/۰۰۰ گیرنده IgE در هر سلول وجود دارد . تماس مجددIgE_مستقر شده روی ماست سل با اپی توپهای اختصاصی روی کرم منجر به اتصال مولکولهای IgE مجاور هم و تجمع گیرنده های IgE می گردد. نتیجه این امر آغاز یک سری وقایع بیوشیمیایی سلولی است که نهایتا منجر به آزاد سازی وتولید واسطه های آلرژی می گردد. ماست سل ها از دومنبع ، واسطه های التهابی را تولید می کنند:

۱) مولکولهای پیش ساخته ای مانند هیستامین که از گرانولهای آزاد می شوند

۲) مولکولهای تازه سازی مانند پروستاگلاندین, لکوترین ها

مواد‌ی مثل هیستامین ,پروستاگلاندین و لکوترینها با ایجاد نفوذ پذیری و گشاد نمودن عروق زمینه خروج ائوزینو فیلها از رگها به سمت کرم راهم می آورند . این مواد باعث انقباض عضلات صاف نیز می شوند.

از سوی دیگر IgE های اختصاصی بعد از تولید از سمت Fab روی کرم نیزمی چسبند . از سمت Fcبه رسپتورFcεR روی ائوزینوفیلها متصل میشوند و ائوزینوفیلها گرانول های خود را خالی می کنند (مهم ترین پروتئین کشنده کرم ها ،MBP یا پروتئین بازی اصلی است)

بعضی افراد تمایل به تولید IgE اختصاصی در مقابل طیف وسیعی از آنتی ژنها دارند .این آنتی ژ نها وزن ملکولی کمی ,وگلیکوزیلاسیون زیاد داشته وآلرژن نامیده میشوند و به این افراد افراد آلرژیک یا آتوپیک گفته می شود.

در این افراد مشابه مکانیسم مقابله با کرمها که در بالا ذکر شد در مقابل یک آلرژن که بالقوه خطرناک و عفونی مثل سم زنبور و پنی سیلین روی می دهد.عوارض ناشی از این پدیده که آلرژی نامیده می شود با گشاد کردن و نفوذ پذیر شدن عروق و انقباض عضلات صاف به ایجاد کهیر , آبریزش بینی (رنیت آلرژیک), ,خارش , فرمزی ,تورم چشم و بینی و تنگی نفس می انجامد.چون وقایع فوق در عرض چند دقیقه رخ دهد، نوع ازدیاد حساسیت فوری بدان اطلاق می شود. از انجایی که مست سل ها درتمام بافتها ی همبندی ودر زیر تمامی سطوح اپی تلیال حضور داند ،لذا این مناطق جهت بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپI هستند

آیا آلرژنهای دیگری نیز می شناسید؟

چرا گاهی سم زنبور و پنی سیلین باعث مرگ شخص می شود ؟

ازدیاد حساسیت تیپI به دو صورت موضعی وسیستمیک تظاهر پیدا می کند . مهم ترین مورد ازدیاد حساسیت سیستمیک واکنشهای آنافیلاکتیک سیستمیک هستند که از آنها به عنوان شوک آنافیلاکتیک نیز یاد میشود .آنافیلاکسی یک وضعیت اضطراری طبی را به وجود می آورد و فوریت دارترین رخداد ایمونولوژیک بالینی است و نیازمند درمان فوری می باشد.

دراین پدیده برخورد مجدد ماست سلها حساس شده با آلرژن سبب تولید و آزاد شدن مقادیر زیادی از موادی مثل هیستامین و... که اثرات جمعی آنها بر روی تعدادی اعضای هدف باعث ادم شدید بافت حنجره وخفگی , افت شدید فشار خون می شود که شوک آنافیلاکتیک نام دارد.

این پدیده در عین حال می تواند باعث کهیر، اریتمی های قلبی، و ایسکمی میوکاردی، و علایم گوارشی همچون تهوع، درد و اسهال شود. تمام این علایم و نشانه ها می توانند به تنهایی یا با یکدیگر اتفاق بیافتند.

از آنجا که انسداد مجاری هوایی، چند دقیقه پس از تحریک آغاز می شود این عارضه فوری وقابل برگشت می باشد.

برای ایجاد آنافیلاکسی باید پس از اولین تماس با آنتی ژن، دوره نهفته ای برای حسساسیت زایی و به دنبال آن تماس مجدد با عامل حسساسیت زا وجود داشته باشد. عامل حساسیت زا می تواند هر پروتئین خارجی یا یک هاپتن باشد. در اوائل قرن بیستم، سرم اسب شایعترین علت آنافیلاکسی سیستمیک بود که به عنوان یک منبع آنتی بادی ها برای درمان بیماری های عفونی به کار می رفت. اکنون استفاده گسترده ای از پنی سیلین آن را به مسبب اصلی در مرگ آنافیلاکتیک در ایالات متحده تبدیل کرده است، که مرگ و میر با تخمینی پیرامون ۱۰۰ مورد در سال می باشد. مواد شیمیایی و داروهای تازه عرضه شده نیز به طور مداوم به فهرست عواملی که قادر به ایجاد آنافیلاکسی هستند، اضافه می شود.

ازدیاد حساسیت نوع سایتو توکسیک

نام دیگر این واکنش ازدیاد حساسیت سایتوتوکسیک (cytotoix) است چرا که اکثراً به لیز سلول هدف ویا نابودی بافت منجر میشود (دلیل آن ،واقع بودن آنتی ژن بر سطح سلول یا بافت است)

در ازدیاد حساسیت تیپII ,آنتی بادی به آنتی ژن سطح سلول یا بافت اتصال یافته و با فعال ساختن کمپلمان ,اپسونیزاسیون و یا از طریق ADCC. سلول هدف را نابود میسازند .

از بیماریهای که واکنشهای نوع دو در انها دیده می شود می توان انمی همولیتیک را نام برد که یا در اثر انتقال خون ناسازگار یا در اثر ناسازگاریهای مادر و جنین اتفاق می افتد. گاهی نیز این بیماری به علت واکنش یک فرد در مقابل گلبولهای قرمز خودش است (بیماری اتوایمیون)

سایر مثالها :

C:رد پیوند سریع : هنگام پیوند زدن اگر از قبل آنتی بادی ضد بافت پیوندی وجود داشته باشد (مثلا ناسازگاری گروه خونی) بافت پیوندی به سرعت نکروزه می شود .

D:سایر بیماریهای اتو ایمن مانند:میاستنی گراویس، گریوز یا هیپرتیروئیدیسم (آنتی بادی علیه گیرنده TSH)

E:کم خونی همولیتیک وترومبوسیتوپنی ناشی از مصرف داروهایی مثل پنی سیلین یا متیل دوپا

بیماری میاستنی گراویس : عضله برای انقباض به استیل کولین نیاز دارد ، استیل کولین از انتهای عصب ترشح شده و روی رسپتور خود روی عضله اثر می گذارد . فرد مبتلا به میاستنی گراویس علیه رسپتورهای استیل کولین خود آنتی بادی ساخته و سپس با فعال کردن کمپلمان و اپسونیزاسیون رسپتور را از بین می برد . در فرد مبتلا عضلات آسیب دیده منقبض نمی شوند .

ناسازگاری خونی مادر و نوزاد، بیماری همولتیکی نوزادان

شدیدترین شکل بیماری همولیتیکی نوزادان در نتیجه ناسازگاری سیستم Rh بین مادر و جنین صورت می گیرد. حدود ۵۰ تا ۷۵ درصد مادران Rh منفی ، پس از تولد نوزاد Rh مثبت ، نسبت به آنتی ژن Rh حساس شده و

تولید anti-RhD می نمایند. این آنتی بادی به مقدار جزئی از کلاس IgM,IgA و بیشتر از کلاس IgG می باشد که می تواند در حاملگی های بعدی از جفت عبور کرده و جنین Rh مثبت را بعلت آنمی شدید و در نتیجه بیماری اریتروبلاستوز جنینی (Erythroblastosis fetalis) از بین ببرد. وخامت این بیماری بستگی به شدت واکنش ایمونولوژیکی مادر علیه آنتی ژن Rh و مقدار خونی که در اولین حاملگی، هنگام تولد از نوزاد وارد مادر شده است، دارد.

بعلاوه حدود ۸۰ درصد مادران Rh منفی ، اگر قبل از اولین حاملگی، خون ناسازگار Rh مثبت دریافت نمایند، حساس می شوند و اولین نوزادشان نیز مبتلا به بیماری همولیتیکی نوزادان می گردد.

آلوآنتی بادی IgG anti-RhD مادر اگر چه به گلبولهای قرمز جنین متصل و آنها را احساس می کند ولی به دلیل ناکافی بودن آن، قادر به فعال کردن کمپلمان در جریان خون جنین نمی باشد. بنابراین گلبولهای قرمز حساس شده، در خارج از سیستم عروقی (Extravascular)، توسط سیستم رتیکولواندوتلیال و خصوصاً طحال جنین تخریب و همولیز می شوند.

پیشگیری از حساسیت نسبت به آنتی ژن Rho(D)

(Prophylaxis of Rho(D) Sensitization)

از دهه سال ۱۳۴۰ شمسی(۱۹۶۰ میلادی) با کشف تاثیر ایمونوگلبولین Human anti-Rho(D) immunoglobulin، در جلوگیری از بروز بیماری همولیتیکی نوزادان، از مرگ و میر این بیماری بسیار کاسته شده است. آمپول روگام انتی Dاز جنس IgGاست. هر امپول ۳۰۰ میکروگرمی قادر است از ایمونیزاسیون ۱۵ سی سی خون فشرده و یا ۳۰ سی سی خون کامل ارهاش مثبت جلوگیری کند. هر خانم ارهاش منفی که شوهرش دارای گروه ارهاش مثبت است باید یک امپول روگام در هفته ۲۸ حاملگی و یک امپول دیگر تا۷۲ ساعت پس از زایمان به شرطی که نوزاد دارای گروه مثبت و یا Du باشد دریافت دارد

مکانیسم عمل گاماگلبولین Rh:

– خارج کردن سریع گلبولهای قرمز Rh مثبت، از جریان خون مادربا تزریق آمپول رگام- آنتی بادی ضد Rh، با اتصال به گلبولهای قرمز Rh مثبت نوزاد به عمل بیگانه خواری و اوپسونیزاسیون کمک کرده و در نتیجه قبل از حساس شدن میزبان، گلبولهای قرمز نوزاد از بین میروند..

واکنش ازدیاد حساسیت تیپ سه(TYPE III IHYPERSRNSITIVITY REACTION)

با وجود آنکه در واکنش های ازدیاد حساسیت تیپIII وتیپ II نیز به کمپلکس های ایمنی برخورد میشود اما تنها از واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IIIبه عنوان بیماری کمپلکس ایمنی یاد می شود که آن به خاطر رسوب کمپلکس های ایمنی در این نوع ازدیاد حساسیت عامل ایجاد واکنشهای ازدیاد حساسیت است،به عبارت دیگر ،تنها در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III به رسوب کمپلکس های ایمنی برخورد میشود چرا که آنتی ژن های

دخیل در این نوع ازدیاد حساسیت بر خلاف ازیاد حساسیت II محلول هستند. مانند ازدیاد حساسیت II ,این ازدیـاد حساسیت نیز با واسطه IgG (عمدتا) و IgM است . واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III به اسـامی دیگـری ماننـد واکنش ازدیادحساسیت با واسطه کمپلکس های ایمنی وبیماری کمپلکس ایمنی نیز خوانده می شود.

در بدن افراد سالم ،علیرغم حضور کمپلکس های ایمنی در جریان خون ،با رسوب آنها مواجه نمیباشیم که علت این امر به پاکسازی منظم کمپلکسهای ایمنی از گردش خون باز می گـردد .کمپلکسـهای بـزرگ براحتـی توسـط سیستم کمپلمان اپسونینه شده و به سهولت توسط فاگوسیتهااز گردش خـون حـذف مـی شـوند .ولـی کمپلکسـای کوچک که در نتیجه ازذیاد آنتی ژن تشکیل می شود به راحتی حذف نشده و دیواره های عروق خونی رسوب کـرده به گیرنده های Fc در لکوسیتها اتصال یابند در نتیجه به فعال شدن لکوسیتها و آسیب بافتی منجر می شود

در اکثر مبتلایان به بیماری کمپلکس ایمنی به دلیل تشکیل مقادیر بالای ازدیاد حساسیت تیپ کمپلکس هـای ایمنی، عوامل پاکسازی به صورت اشباع در می آیند لذا حذف باقیمانـده کمپلکسـهای ایمنـی صـورت نمیگیـرد. بدین ترتیب، به کمپلکس های باقیمانده، زمان کافی جهت رسوب کردن داده میشود. برخورد مسـتمر بـا آنتـی ژن باعث تحریک مستمر سیتم ایمنی برای تولید انتی بادی میشود که نتیجـه آن تولیـد مقـادیر قابـل ملاحظـه ای از کمپلکسهای ایمنی باشد.

مهمترین موادری که درآنها به تحریک مستمر آنتی ژنتیک برخورد میشود،عبارتند از : عفوت هـای مـزمن و مقـام مثل سل یا جذام ،بیماریهای خود ایمن مثل لوپوس یا آرتریت روماتوئید، بیماری های شغلی مثـل بیمـاری ریـه ی کبوتر باران ،تومورها، عضو پیوند شده ومصرف مداوم دارو. این کمپلکس هادر نقاطی از بدن کـه حالـت فیلتراسـیون دارند و شدت جریان خون در آنها بالاست به دام می افتند ، مثل گلومرول های کلیه, مفاصل و ریه ، بافت ، آن بافت را با مکانیسمهایی زیر خواهد شد دچار آزار می کنند:

۱- نوتروفیلها که به واسطه عوامل کموتاکتیک حاصل از فعالیت کمپلمان به موضع رسوب کشیده شده اند با توجـه به اتصال کمپلکس های ایمنی به غشای پایه قادر به بلع آنها نبوده اقدام به آزاد سازی مواد کشنده در موضع و در نتیجه باعث آسیب دیدگی رگ شده که به نکروز بافت می انجامد.

۲- تحریک پلاکتها توسط کمپلکس های ایمنی ،موجب القای اتصال این سلول به یکدیگر نیز میشود که نتیجـه آن، تشکیل لخته ای کوچک است که باعپ اختلال در خونرسانی به بافت مربوطه می شود این امر در ابتدا باعث بروزایسکمی در بافت میشود که در صورت تداوم به نکروز می انجامد.

رسوب در بافت سینوویال التهـاب حاصـله در مفاصـل موجـب آرتریـت مـی شـود؛ در گلـومرول هـای کلیـه باعـث گلومرولونفریت می شوند؛ و در اندوتلیوم عروق خونی پوست و سایر اعضاء واسکولیت ایجاد می کنند.

واکنش ازدیاد حساسیت تیپ چهارم (TYPE IV HYPERSENSITIVITY REACTION)

دربرخورد اول با انتی ژن، APC آنتی ژن را به نزدیکترین گره لنفاوی حمل میکنند تاآنرا به سلول T اختصاصی عرضه نمایند.باتحریک سلول T اختصاصی توسط آنتی ژن وتکثیر متعاقب آن،درصد کمی از آنها به سلول های T خاطره ای تبدیل میشود که میتوانند دربافت تحریک شده ،مستقر شوند.در صورت برخورد مجدد باآنتی ژن ،APC ها آنتی ژن را به سلول های TH1 جهت تولید سایتوکاین می باشد(نظیرIL-2 یا IFN-γ).سایتو کاینهای حاصله باعث جذب تعداد بالاتری از سلول های التهابی به منطقه می شود عوامل کمو تاکتیکی که در نتیجه تحریک سلول های مزبور آزاد مشوند،ترجیحاًباعث جذب بیشتر سلولها ی T میشوند سلول های مزبور به سمت محل تحریک مهاجرت نموده وبا آزاد سازی فرآورده های خود موجبات تحریک بیشتر سلول های بافت را فرآهم می آورند که این امر باعث آسیب دیدگی بیشتر بافت میگر دد.

نام دیگر این واکنش ،ازدیاد حساسیت تاخیری (DELAYED HYPERSENSITIVITY REACTION,DTH)است که علت تاخیر در بروز این واکنش به زمان لازم جهت پردازش و عرضه آنتی ژن به سلولهای T خاطره مربوط میشود (حداقل زمان لازم ۲۴ ساعت است).

۳زیرگروه در حساسیت نوع ۴ دیده می شود که زمان بروز واکنش، علائم کلینیکی، سلولها و بافتهای درگیر و انتی ژنهای ایجاد کننده انها متفاوت است.

نوع	زمان	بالینی	آنتی‌ژن و محل
تماسی	۴۸ – ۲۴ ساعت	اکزما	اپیدرمال(ترکیبات آلی، فلزات، سم گیاهان)،
توبرکولین	۷۲-۴۸ ساعت	سفتی	اینترادرمال (توبرکولین)
گرانولوما	۲۸-۲۱ روز	سختی	آنتی‌ژن پایدار یا جسم خارجی (توبرکولوزیس، جذام)

۱ – نوع تماسی یا درماتیت تماسی : بعضی از هاپتن های موجوددر مواد آرایشی, داروها ,بدلیجات دارای قدرت نفوذ به پوست و اتصال کوالان به پروتین های خودی هستند.این ذرات ریز در تماس با بدن ,از پوست عبور می کنند ، با پروتئین های اپیدرم ترکیب شده و به ایمنوژن تبدیل میگردند . این ایمنوژن توسط سلول دندریتیک گرفته , به سمت درم حرکت می کند ،و در غدد لنفاوی موضع Th1 ومتعاقبا TC و ماکروفاژ را فعال می نماید و ایجاد پاسخ التهابی در پوست و القای مهاجرت منوسیتها به داخل ناحیه آسیب دیده و تبدیل به ماکروفاژ تقویت می کنند.التهاب ایجاد شده در ۲۴-۴۸ ساعت به حداکثر رسیده و با تشکیل وزیکولها, قرمزی وسفتی مشخص می شود.مثال:پمادهای حاوی پنی سیلین

۲ – نوع توبرکولینی : این نوع ازدیاد حساسیت IV اولین بار توسط کخ شرح داده شد . وی مشاهده کرد که اگر به ناحیه درم فردی که قبلا سیستم ایمنی وی در مقابل عامل سل فعال شده است (مبتلا به بیماری سل شده یا واکسن آن را دریافت کرده است) است مقداری از مخلوط استریل از پروتینها و لیپو پروتینهای مشتق از باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (توبرکولین) راداخل درم تزریق کنیم ، بعداز ۲۴-۴۸ ساعت در موضع تزریق یک تورم و سفتی ایجاد می گردد . علت این مسئله شناسایی آنتی ژنهای لیپو پروتینی مایکوباکتریوم توسط ماکروفاژهای پوستی و ترشح سایتوکاینهای التهاب زا مثل TNF و کموکاینها که مولکولهای چسبندگی در سلولهای اندوتلیال

موضع را افزایش می دهند و عرضه آنتی ژن توسط دندریتک سلها و فعال شدن Th1 خاطره در غدد لنفاوی مجاور موضع و مهاجرتTh1 , TC , MQ به موضع و واکنش با ماکروفاژهای موضع و بالغ نمودن آنهابه محل تزریق است. امروزه از این پدیده برای تعیین وجود خاطره (مصونیت) نسبت به عامل سل استفاده می شود(تست مانتو).

تست مانتو : ۵ واحد Purified protein derived (PPD) را به ناحیه درم در پوست تزریق میکنند . ۷۲ – ۴۸ ساعت بعد نتیجه رامشاهده می کنند . قطر تورم را اندازه می گیرند اگر بالاتر از ۱۰ میلی متر باشد مثبت است – اگر بین ۵ تا ۱۰ میلی متر باشد مشکوک است اگر کم تر از ۵ میلی متر باشد منفی است . واکنش مثبت نشان می دهد که فرد اخیرا یا در گذشته با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس تماس داشته است یا واکسن باسیل کالمت گرن (ب س ژ) دریافت کرده است.

۳– نوع گرانولوماتوزی : در این نوع ازدیاد حساسیت عامل عفونی از انواع پاتوژنهای درون سلولی است که سیستم ایمنی قدرت حذف قطعی آن ها را ندارد و سیستم ایمنی به صورت مزمن وطولانی در معرض برخورد با پاتوژن قرار می گیرند.در این وضعیت سیستم ایمنی اقدام به تشکیل ساختاری اختصاصی به نام گرانولوما می دهد که مراحل تولید آن به شرح زیر است :

ماکروفاژها و Tc تحت تاثیر سایتوکاین های مترشحه از Th1 دراطراف بافت آلوده حاضر و فعال میشوند.سلولهای Tc سلولهای بافتی آلوده (مانند سلول های ریه در بیماری سل) را از بین می برند . پاتوژنهای آزاد شده و ماکروفاژها به بلع پاتوژنهای آزاد شده از سلولهای آلوده پرداخته ولی قادر به هضم عوامل بلعیده شده نیستند . سلولهایTh1 با تولید مستمر سایتوکاینهایی مثل IFN-γ قدرت آنزیماتیک ماکروفاژها را افزایش می دهند. اگر باز ماکروفاژها قادر به هضم عوامل بلعیده شده نباشند , تحت کنترل ترشح مداوم سایتوکاینهای Th1 چند ماکروفاژ با هم ادغام شده و سلول قوی و بزرگی به نام سلول اپی تلیوئید ایجاد میکند و سپس ادغام چند سلول اپی تلیوئید با یکدیگر باعث ایجاد سلول قوی تری به نام سلول غول آسا یا ژانت Giant می شود . اگرسلول های اپی تلیویید و ژانت نتوانند عامل پاتوژن بلعیده شده را از بین ببرندتوسط Tc نابود خواهند شد. تحت کنترل سایتوکاین های مترشحه از Th1 مانند فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) دور تا دور لاشه های سلولهای بافتی آلوده , سلول های ایمنی کشته شده ,باکتری های زنده و سلولهایTh1,Tc و ماکروفاژها حصاری از فیبرین تشکیل میشود . محققین معتقدند که وجود ماکروفاژهای فعال و تشکیل فیبروز، رشد باکتری ها را مهار و از انتشار آنها به دیگر اعضا جلوگیری می کند. در مرکز حصار لاشه های سلولهای بافتی آلوده , سلول های ایمنی کشته شده ,باکتری های زنده به صورت بافت پنیری شکل (نکروز کازئوز) دیده می شود.حصار مذکور مانع سرایت پاتوژنهای زنده سایر نقاط بدن می شود.به ساختار مذکور گرانولوما گفته می شود. گاهی مرکز گرانولوما هیپو کسیک شده و نکروتیک میشوند. ضایعات نکروتیک گرانولوما ممکن است با سرفه دفع شود و جالی خالی آنها به صورت حفره باقی می ماند.

تشکیل گرانولوما حداقل دو هفته زمان می خواهد.اگر پاتوژن ها داخل سلولی به سرعت حذف نشوند، فراخوانی و فعال سازی دایمی ماکروفاژها و سلول های T در بافت آلوده به تشکیل گرانولوم می انجامد. گرانولوم ها اغلب در عفونت های باکتریایی مزمن (مانند سل و سیفلیس , جذام) تشکیل می شوندفکر کنید :

-آیا تولید گرانولوما به نفع بیمار است؟

تولرانس وخود ایمنی (Tolerance & Autoimmunity)

تولرانس ایمونولوژیک به معنی عدم پاسخ سیستم ایمنی به یک آنتی ژن ویژه می باشد.آنتی ژنهایی که باعث تولرانس میشوند , تولرژن خوانده می شود. بدن به مکانیسم های تولرانس نیاز دارد چون سیستم ایمنی بطور اتفاقی طیف گسترده ای از گیرنده های اختصاصی آنتی ژن را تولید می کند که برخی از آنها علیه آنتی ژن های خودی واکنش نشان می دهند، مکانسیم اصلی برای ایجادتولرانس حذف این سلولها در بافتهای لنفاوی اولیه است که تحت نام " تولرانس مرکزی " از آن یاد می شود.

سلول های اپی تلیال بخش مرکزی تیموس می توانند آنتی ژن هایی مربوط به ارگان های دیگر را عرضه کنند. هر آنتی ژنی که در این مرحله به سلولهایTمعرفی شود به عنوان خودی شناخته شده و سلولهای واکنش دهنده با آن حذف مشود. در ۱۹۴۵ owenمشخص نمود که گاوهای دو قلو غیرهمسان که گروههای خونی متفاوت ولی جفت مشترک دارند به علت تبادل آنتی ژنها با یکدیگر تا آخر عمر نسبت به گلبولهای قرمز یکدیگر تولرانس دارند.این مساله در سال ۱۹۵۳ در مطالعات آزمایشگاهی دیگری تایید شد، در این زمان Medawar و همکارانش طی آزمایشاتی سلول های آلوژنیک نژاد مشخصی از موش به نوزاد موشی ازنژاد دیگر تزریق نمودند ، آزمایشات بعدی نشان داد که موش گیرنده در زمان بلوغ به راحتی بافتهای نژاد موش دهنده را پذیرفته (القا تولرانس نسبت به آنتی ژنهای بافتی موش اول).

اگر سلولی اتو راکتیو در تیموس با تعدادی از آنتی ژنهای خودی برخورد نکند و یا به هر دلیلی از مرگ فرار کنند,چه می شود؟این سلولهاتبدیل به لنفوسیتهای بالغ شده و در بافتهای ثانویه مستقر یافته, در تماس با آنتی ژنهای خودی واکنشهای مضری ایجاد خواهند کرد.

آزمایشات نشان داده است که بسیاری از سلول های T که به طور بالقوه با آنتی ژن های خودی واکنش می کنند از تولرانس مرکزی فرار می کنند. چرا که بسیاری از آنتی ژن ها یا عرضه نمی شوند یا مقدار آنها درتیموس برای القای تولرانس کافی نیست.برای مثال، لنفوسیت های خون محیطی افراد سالم، متعاقب کشت در محیط آزمایشگاه، بشدت به پروتئین بازی خالص شده ایی که جزء ساختمانی اصلی میلین مغز است پاسخ می دهند.

سیسم ایمنی چه راه حلی برای این مشکل ارائه کرده است؟

پاسخ این سوال را در نوع دیگری از تولرانس به نام" تولرانس محیطی " جستجو کرد.تولرانس محیطی پاسخ مناسبی به سلولهای اتوراکتیوی است که از تولرانس مرکزی فرار کرده اند و وارد گردش خون محیطی می شوند.

تحمل مرکزی: شکلی از تحمل خودی القا شده در اندامهای لنفاوی اولیه (اندامهای لنفاوی زایا یا مرکزی) که حاصل شناسایی آنتی‌ژنهای خودی توسط لنفوسیتهای خود واکنشگر نابالغ بوده و متعاقبا باعث مرگ این لنفوسیتها (حذف کلونال)، تغییر اختصاصیت (ویرایش گیرنده در سلولهای B) یا تمایز به سلولهای T تنظیمی می شود. تحمل مرکزی، مانع ایجاد لنفوسیتهای دارای گیرندههای با میل ترکیبی بالا برای آنتی ژنهای خودی بیانشده در مغز استخوان یا تیموس میشود.

تحمل محیطی: عدم پاسخدهی به آنتی ژنهای خودی که در بافتهای محیطی وجود دارند و معمولا در اندامهای لنفاوی زایا وجود ندارند. مکانیسم تحمل محیطی شامل حذف- سرکوب سلول یا آنرژی است. آنرژی نوعی عدم پاسخدهی به تحریک آنتی ژنی است.

مکانیسم های متنوعی جهت حفظ تولرانس ایمونولوژیک در اعضای لنفاوی محیطی وجود دارندمثلا **برخی مناطق بدن از تاثیر سیستم ایمنی مصون هستند** . سلولهای اتو راکتیو موجود به آنتی ژن هایی که در محلهای مصون از ایمنی (privileged site) دارند، پاسخ نمی دهد. هدف پدیده Immune privilege , حفظ ساختمانهای حیاتی بدن در برابر آسیب حاصل از پاسخ های التهابی علیه پاتوژن ها می باشد، در بیش از ۱۰۰ سال پیش توصیف گردید، اما آگاهی از اساس ایمونولوژیک آن به تحقیقات Medwar در سالهای ۱۹۴۰ مربوط می شود. او در تحقیقات خود مشاهده نمود که پیوندهای بیگانه در برخی مناطق آناتومیک خاص نظیر مغز و چشم، می توانند برای مدت زمانی طولانی دوام آورند. او از مشاهدات خود به این نتیجه رسید که Immune privilege حاصل بی تفاوت بودن سیستم ایمنی در مناطق خاصی از بدن است که این پدیده Immune privilege را به صورت یک پدیده غیر فعال در نظر گرفت، اما در حال حاضر طی تحقیقات چندی مشخص شده است که Immune privilege یک پدیده فعال می باشد، به طوری که در آن، عوامل تنظیم کننده ایمنی مثل سد خونی ـ مغزی و کاهش بیان مولکول های MHC از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند.

شکست تحمل و خود ایمنی

اگرچه اصل آن است که سیستم ایمنی اقدام به واکنش مضر و ناخواسته با سلولهای بدن نکند گاهی سیستم ایمنی ازاین مسیر طبیعی منحرف و با انجام یک سری واکنش های مخرب سلامت فرد را به خطر انداخته و باعث وقوع بیماریهای خود ایمنی می شوند.به طور کلی بروز این دسته از بیماریها محصول مشارکت عوامل مختلف مانند فاکتورهای ژنتیک,هورمونهای اندوکرین ,حضور پاتوژنها و ...می دانند.

۱- در دسترس قرار گرفتن آنتی ژنهای مخفی : ممکن است بیماری متعاقب پاسخ به آنتی ژنی که به طور معمول در خون وجود ندارد(ودر نتیجه از دسترس سیستم ایمنی دور بوده و در مقابل اآن هیچ نوع تولرانس ایجادنشده است) ولی تحت شرایطی در خون ظاهر شده است اتفاق بیفتد.این مسئله بعد از آسیب بافتی و هر نوع التهاب امکان پذیر است .در این حالت این آنتی ژنها توسط APC ها به سلوهای T اتوراکتیو معرفی می شوند برای مثال می توان به تولید اتو آنتی بادی ضد پروتینهای عدسی چشم بعد از جراحی (ایجاد یوایتیسUveitis) و تولید اتوآنتی بادی ضد اسپرم بعد از وازوکتومی(ایجاداورکیت) اشاره کرد.این افراد حتی اگر عکس عمل وازوکتومی را انجام دهند به علت وجود اتوآنتی بادیهای ضد اسپرم عقیم می مانند. در جریان برخی عفونت های ویروسی نیز بافت ها آسیب می بینند و یک پاسخ التهابی را برمی انگیزند که در جریان آن، آنتی ژن های پنهان بارز و به سیستم ایمنی عرضه می شوند

۲- ایجاد نئو آنتی ژنها در اثر تغییر شکل آنتی ژنهای خودی:گاهی اوقات بر اثر تغیرات شیمیایی (اشعه ماورا بنفش),فیزیکی(مانند ضربه) یا بیولوژیک در یک مولکول ,خواص آنتی ژنیک آن تغییر یافته ومنجر به ظهور شاخصهای جدید آنتی ژنیک می شود.برای مثال تصور کنید که دارویی بعد از مصرف متابولیزه شده و تولید هاپتن هایی کند که به پروتینهای بدن متصل و آرایش جدید فضایی ایجاد کنند .سیستم ایمنی با این آنتی ژن جدید تحریک و اقدام به تولید آنتی بادیهای ضد هاپتن ,ضد کاریر(پروتیئن) وضد مجموعه هاپتن – کاریر میکند . آن بخش از پاسخ که مربوط به پروتیئن خودی است منشا بروز اتوایمنی خواهد بود.

۳- تقلید مولکولی (واکنش متقاطع):وجود شباهت بین آنتی ژنهای خودی و بیگانه سبب ایجاد پاسخ به آنتی ژنهای خودی می شود,چرا که ممکن است یک توالی در پروتئین ویروسی که مشابه یک پروتئین ((خودی)) است،

شناسایی شود و در نتیجه، تولرانس ایمونولوژیک به آنتی ژ ن های خودی از بین برود وآنتی بادی تولید شده بر علیه این انتی زنها با انتی ژنهای خودی واکنش مـی دهـد.مثالها: ایجـاد گلومرولونفریـت پـس از عفونـت اسـترپتوکوکی((Poststreptoccocal glomerulonephritis

بیماریهای خودایمن را بسته به نوع و محل ضایعه به دو دسته بیماریهای مختص عضو و بیماریهای سیستمیک طبقه بندی میکنند .دسته اول بیماریهای است که عضو ,اندام یا دستگاه خاصی را مبتلا میکند (مثال :بیمـاری هاشـیموتو که نوعی کم کاری تیروئید است و به علت تولید اتو انتی بادی علیـه تیروگلوبـولین ایجـاد مـی شـود ,)و دسـته دوم چندین عضو یا اندام را درگیر میکند(مثال:بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک و بیماری آرتریت روماتوئید)

آرتریت روماتوئید

یکی از شایعترین بیماری های خود ایمن وبه عنوان یک اختلال التهابی مزمن وسیستمتیک به حسـاب مـی آیـد اتیولوژی دقیق آن مشخص نیست . تصور بر این است که یک فرد مستعد ار لحاظ ژنتیک ،در صـورت قـرار گـرفتن درمعرض یک پاتوژن ناشناخته (آنتی ژن) ،واکنش های ایمنی مستمر ومداوم از خود نشان می دهد کـه بـه بـروز بیماری می انجامد ، از جمله میتوان به تولید اتو آنتی بادی علیه IgG اشـاره کـرد کـه از آن بـه عنـوان فـاکتور روماتوئید (RF) یاد می شود تولید مستمر اتو آنتی بادی ها واتصال آنها به آنتی ژن ها مربوطه بـه تشـکیل مقـادیر بالایی از کمپلکس های ایمنی منجر می شود که در محل اتصال غضروف و استخوان رسوب کـرده و در نتیجـه آن ،شاهد تورم وتغییر شکل مفاصل خواهیم بود

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)

SLE یک بیماری خودایمنی مزمن، فروکش کننده و عودکننده چند سیستمی است که عمدتا زنان را درگیر میکند. بیماری اتوایمیون SLE به علت تولید اتو انتی بادی علیه اجزا هسته مانند هیستونها و DNA وRNA ایجاد می شود که منجر به رسوب کمپلکس ایمنی در نواحی مختلف به خصوص پوست و کلیه میشود . تظاهرات بالینی این بیماری عبارتند از بثورات پوستی، آرتریت و گلومرولونفریت، اما کم خونی همولایتیک، ترومبوسایتوپنی و اختلالات عصبی و روانی نیز شایع هستند.

بیماریهای نقص ایمنی (Immunodeficiency)

بیماری‌های نقص ایمنی، بر توانایی بدن در مبارزه با عفونت‌ها و میکروب‌های بیماری‌زا تاثیر می‌گذارند. در این نوع بیماری‌ها، ویروس‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌های بیماری‌زا می‌توانند راحت‌تر باعث عفونت و بیماری شوند و بیماری ناشی از آن‌ها هم اغلب شدیدتر است.

بیماری‌های نقص ایمنی به دو دسته اکتسابی و مادرزادی تقسیم می‌شوند. به بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی، اختلالات نقص ایمنی اولیه هم می‌گویند و برعکس نوع اکتسابی، از همان ابتدای تولد بیمار را درگیر می‌کنند. بیماری‌های نقص ایمنی اکتسابی یا نقص ایمنی ثانویه، به دلایل مختلفی، مانند: سوء تغذیه، عفونت با برخی ویروس‌ها یا ابتلا به برخی سرطان‌ها ایجاد شده و شایع‌تر از اختلالات مادرزادی هستند.

نقص ایمنی اولیه (مادرزادی) :

این نوع نقص ایمنی زمینه ژنتیکی دارد که شامل نقص در Bسل نقص در Tسل نقص در هر دو سلول B و T ، نقص در فاگوسیت و نقص در کمپلمان می باشد.

برای تشخیص نوع آن ابتدا باید بررسی کرد که فرد چه بیماری هایی را به طور مرتب می گیرد . مثلا اگر به طور مرتب به باکتری های چرک زا آلوده می شود ایمنی هومورال وی نقص دارد (کمپلمان نقص دارد ، آنتی بادی ها نقص دارند) در فردی که مرتب بیماریهای قارچی می گیرد ایمنی سلولی وی مشکل دارد و TC وی را چک می کنند .

اهداف درمان اساسا عبارتند از:

۱-کنترل و به حداقل رساندن عفونت (با مصرف دوره ایی آنتی بیوتیکها) ۲-جایگزینی عوامل ناقص با انتقال یا پیوند یافت (استفاده از تزریقات دوره ای گاماگلوبولین و پیوند مغز استخوان)

اگر فرد در تولید آنتی بادی نقص داشت داروی IvIg (ایمنوگلوبولین داخل وریدی) و انتی بیوتیک تجویز می شود . اگر در سلول ها (Tسل ، فاگوسیت) نقص داشت BMT یا پیوند مغز استخوان انجام می شود .

نقص در B سل

۱ – بیماری بروتون – آگاماگلوبولینی وابسته به جنس : این بمیاری در جنس مذکر شایع است .Bسل نابالغ در این افراد به B سل بالغ تبدیل نمی شود و در نتیجه فرد فاقد پلاسما سل است و مرتب عفونت های مختلف می گیرد .

۲ – CVID (Common variable immune deficiency نقص ایمنی شایع : علت این بیماری ناشناخته است . در این افراد B بالغ وجوددارد ، ولی به پلاسما تبدیل نمی شود . در افراد مختلف آنتی بادی های مختلفی وجود ندارد . معمولاIgM این افراد طبیعی است . به این افراد می توان IvIg تزریق کرد ، چون B بالغ به پلاسماسل تبدیل نمی شود IvIg را اگر به عنوان آنتی ژن تلقی کنند نمی توانند علیه آن آنتی بادی بسازند .

۳ – سندرم hyper IgM : IgM در این افراد زیاد و بقیه آنتی بادی ها کم است . Th باعث سوئیچ IgM به IgG می گردد B سل در این افراد در کمک گرفتن از Th مشکل دارد .

۴ – کمبود منفردIgA :شایع ترین نقص ایمنی اولیه است. نقص IgA با سطوح کم IgA سرم و سطح طبیعی یا افزایش یافته IgM و IgG مشخص می شود. بسیاری از بیماران کاملا طبیعی هستند سایرین گهگاهی عفونت های تنفسی و اسهال دارند و ندرتا بیماران عفونت های عود کننده و شدیدی دارند که منجر به آسیب دائمی روده و مجاری هوائی در ارتباط با اختلالات خودایمنی می گردند.

نقص در Tسل

۱ – سندرم دی جورج : افراد مبتلا به این سندرم فاقد تیموس، T سل و درنتیجه فقدان تیموس فاقد پاراتیروئید هستند .

۲ – سندرم لنفوسیت برهنه : افراد مبتلا به سندرم فاقد MHC کلاس IIهستند و یا به مقدار کم دارند TH برای فعالیت نیاز به MHC کلاس IIدارد ، در نتیجه در این افراد TH فعال نمی شود .

نقص در B سل و Tسل (نقص ایمنی توام)

۱ – SCID (Severe combined ID) نقص ایمنی توام شدید است . فرد مبتلا از بدو تولد فاقد Bسل و Tسل است باید سریع پیوند مغز استخوان بگیرد در غیر این صورت به طور مداوم به عفونت ها و بیماریهای مختلف مبتلا میگردد

۲- سندرم آتاکسی تلانژکتازی : آتاکسی تلانژکتازی یک اختلال اتوزوم مغلوب است که با راه رفتن غیرطبیعی (آتاکسی)، بدشکلی های عروقی، نقایص عصبی، افزایش بروز تومورها و نقص ایمنی مشخص می شود. این بیماری هر دو جمعیت سلول های B و T را تحت تاثیر قرار می دهد

نقص ایمنی ثانویه

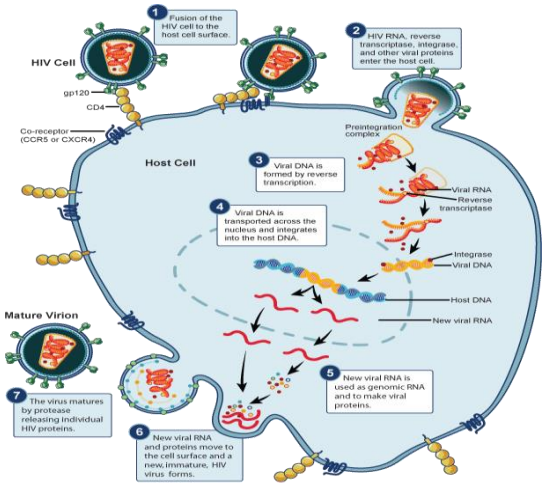
ایدز : سندرم نقص ایمنی اکتسابیAIDS

عامل این بیماری ویروسHIV است . HIV در سطح خود دارای دو گلیکوپروتئین مهم است که عبارتند از gp120 – gp41 با کمک این دو آنتی ژن به مولکولCD4 درTh متصل می شود و Th را آلوده می کند (DC هم دارایCD4 است). سلولهای $CD4^+$ T و ماکروفاژها در پی اتصال گلیکوپروتئین ویروسی (gp 120) به CD4 و برخی گیرنده های کموکین (CCR5 , CXCR4)، HIV را برداشت می کنند. همچنین HIV با همین مکانیسم وارد سایر سلولهای عرضه کننده آنتی ژن می شود..

دوره کمون، طولانی اما متغییر است و در حدود ۵۰ ٪ بیماران، پیشرفت تا مرحله ایدز دست کم ۱۰ سال طول می کشد. در جریان این دوره کمون، HIV به شکل یک پرووویروس وجود دارد، در داخل ژنوم میزبان ادغام می شود، و هیچ نسخه برداری انجام نمی دهد.

این بیماری از طریق انتقال خون الوده – شیر مادر – حین زایمان و روابط جنسی منتقل می شود به محض ورود ویروس ، ابتدا ایمنی ذاتی(اینترفرون، NK سل) و بعد ایمنی اکتسابی (کمک Thبه TC) وارد عمل می شود به همین علت تا مدتی ویروس تحت کنترل است وقتی ویروس به سلول هدف چسبید RNA خود را به درون سلول تزریق میکند . از روی RNA توسط آنزیم ترانس کریپتاز معکوس یا DNA (Reverse transcriptase

(ویروسی ساخته می شود . از روی DNA همه قمست ها و آنتی ژن های ویروسHIV ساخته می شود . ویـروس HIV آنتی ژن خود را روی سطح سلولT قرار می دهد و از همین ناحیه غشاء جوانه می زند و به این ترتیب از یک سلول هزاران سلول ویروس تولیدمی شود . با استفاده از همین آنتی ژن های ویروسی TCسلول آلوده را شناسایی و می کشد .



فرد مبتلا به ایدز به طور مرتب عفونت های مختلف مثل پنومونی می گیرد . در حالت مزمن و طولانی سرطان هـای مختلف می گیرد .

این فرد به علت ترشح مداوم سایتوکاینهایی مثل TNFمرتب لاغر می شود و همیشـه تـب دارد ، بیمـاری هـای پوستی, تبخال های مقعدی و ژنیتال و ... می گیرد . و به علت آلوده شدن سلول های عصبی مغز زوال مغزی و فلج رخ می دهد .

تست های تشخیصی در فردی که مرتب عفونت میگیرد : اندازه گیری آنتی بادی ، آنتی بادی ضد gp120, gp41 به روش الیزا اندازه می گیرند . اگر این آنتی بادی ها در بدن فرد وجود داشت ، فرد سروپازیتو شده است . این فرد هنوزبیماری ایدز ندارد و ولی ویروس در بدن او وجود دارد .

الف- دوره آلودگی:

در این دوره علیرغم وارد شدن ویروس به بدن ،اما هیچ علامت بالینی مشهود نیست این دوران بطور کلی شـامل ۲ مرحله اساسی است :

الف-۱ :مرحله پنجره : window period :

در این دوره ویروس وارد بدن شده اما هیچ علامت بالینی ایجاد نمی کند و هنوز هم سطح آنتـی بادیهـا خـونی بـه حدی نرسیده که با تست های آزمایشگاهی قابل اندازه اندازه گیری باشند . پس درایـن دوره فـرد هیچگونـه علامـت بالینی و آزمایشگاهی قابل تشخیص ندارد . این دوره ممکن است ازدو هفته تا ۱۶ ماه ادامه یابد که به اصطلاح به آن دوران پنجره با window period گفته می شود .

الف-۲ : مرحله آلودگی : Infection Period :

در این مرحله سطح خونی آنتی بادیها به حدی رسیده است که قابل اندازه گیری باشد اما فرد هنوز هیچ علامتی ندارد . این دوره مکن است بین ۵ تا ۲۰ سال طول بکشد . به عبارتی آلودگی فرد از نظر ازمایشگاهی قابل تشخیص است اما علائم بالینی ندارد .

اهمیت مرحله آلودگی در این است که فرد هیچ علامت بالینی ندارد و حتی ممکن است خودش نیز نداند که آلوده است اما ویروس ازطریق خون و ترشحات او قابل انتقال است و می تواند او قابل انتقال است و می تواند سایرین را آلوده کند و از آنجا که مدت این دوره طولانی است مسلما خطر آلوده سازی نیز بیشتر خواهد بود .

طی این دوران ویروس در سلولهای بدن تکثیر پیدا میکندو به تدریج سیستم ایمنی را مختل می کند تا جایی که بدن دیگر در مقابل عفونتها و سرطانها توان مقابله را از دست می دهد و فرد به تدریج وارد دوره بیماری میگردد :

ب- دوره بیماری : The period of Illness :

کاهش تدریجی نیروی دفاعی و ایمنی سلولی در فرد آلوده باعث می شود تا شخص آلوده وارد مرحله ظهور علائم بالینی بیماری ایدزگردد .

ویروس HIV بنا بر دلایل زیر حذف نمی شود :

- جهش ویروسی (که به تغییرات سریع آنتی ژن ها می انجامد)
- نقص ایمنی پیشرونده: ویروس HIV سلول Th را الوده می کند از طرفی Thبه TC کمک می کند تا فعال شده و سلول آلوده(خود Th) را می کشد. پس هرچه سیتسم ایمنی بیشترفعالیت کند،Th بیشتری نابود می شود . Th به عنوان رهبر عمل می کند که در اثر نابود شدن رهبر، انسجام عمل سیتم ایمنی بهم می خورد . سلول های خاطره در روزهای اول آنتی بادی می سازند و ویروس را از بین می برند ، اما بعد از مدتی شاخص های سطحی ویروس تغییر میکند وآنتی بادی های قدیمی بکار نمی آیند و به علت از بین رفتن Th آنتی بادی جدید نمی تواند ساخته شود

واکسیناسیون

مواد مصونیت بخش :

۱ – ایمنی سازی پاسیو:Ig ها و آنتی سرم ، ایمنی غیر فعال یا Passiveایجاد می کند که کوتاه مدت است و تا زمانی ادامه دارد که Ig در بدن وجود دارد

۲ –ایمنی سازی فعال: واکسن سیستم ایمنی را فعال می کند و ایمنی ایجاد می کند که به علت تولید سلول خاطره طولانی مدت است .

خصوصیات یک واکسن خوب

۱ – تعداد اپی توپ های بیشتر و مطابق با پاتوژن داشته باشد .

۲ – دوام طولانی داشته باشد ، چون در این صورت سلول خاطره بیشتری تولید می شود .

۳ – راه ورود طبیعی داشته باشد ، یعنی از راه ورود عامل پاتوژن تقلید کند ، مثلا واکسن علیه سرخک بهتر است از راه تنفسی باشد تا در بدن IgA بسازد . یا اگر واکسن پولیو که خوراکی است ، به صورت تزریقی باشد IgA زیـادی تولید نمی شود.

انواع واکسن ها

- ارگانیزم زنده ضعیف شده
- ارگانیزم کشته شده
- واکسن زیرواحدی (توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری)
- واکسن های کونژوگه (اتصال پلی ساکارید به پروتئین مانند واکسن هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکک)
- واکسن سنتتیک (پروتئین نوترکیب مانند هپاتیت)
- وکتورهای ویروسی
- mRNA ،DNA

جدول ۶-۱۶. رویکردهای توسعه واکسن

نوع واکسن	مثال
باکتری‌های زنده ضعیف شده یا کشته شده	بلسیل کالمت گرین، وبا
ویروس‌های زنده ضعیف شده یا کشته شده	واکسن‌های فلج اطفال، آنفولانزا، هاری
واکسن‌های زیرواحدی (آنتی‌ژن)	توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری
واکسن‌های کونژوگه	هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک
واکسن‌های سنتتیک	هپاتیت (پروتئین‌های نوترکیب)
وکتورهای ویروسی	کارآزمایی‌های بالینی پروتئین اسپایک SARS-CoV-۲ ساخته شده توسط وکتورهای آدنوویروس انسان و شامپانزه
واکسن‌های DNA	کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام برای عفونت‌های مختلف
واکسن‌های mRNA	تائید شده برای COVID-۱۹

زنده ضعیف شده

برای تهیه این واکسن ابتدا عامل پاتوژن را در یک محیط کشت دارای مواد غذایی مناسب کشت میدهیم . بعد موادی به محیط اضافه می کنیم که برای عامل پاتوژن مناسب نیست ، پس عامل پاتوژن موتاسیون می دهد. در اثر موتاسیون امکان دارد که ژن های بیماریزا غیر فعال شوند که در این حالت پاتوژن برای استفاده به عنوان واکسن مناسب است مزایای واکسن زنده ضعیف شده عبارتند از : وجود همه اپی توپ ها ، دوام طولانی (چون زنده است و در بدن تکثیر می شود), دفعات کم تزریق – معایب آن عبارتند از: احتمال زیاد بیماریزایی (به علت Back mutationکه در اثر آن ژن های بیماریزا دوباره فعال می شوند),قابل استفاده در افراد مبتلا به نقص ایمنی نمی باشد.

نکته : واکسن زنده ضعیف شده به بعضی افراد تزریق نمی شود مانند ، افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند (دیالیزی ها- پیوندی ها- دارای نقص ایمنی- کسانیکه اشعه میگیرند – ایدزی ها) – مادر باردار (چون جنین هم دارای سیستم ایمنی ضعیف است).

واکسن زیرواحدی: توکسوئید

واکسن های زیر واحدی، از آنتی ژن های تخلیص شده میکروبی یا سموم غیرفعال تشکیل شده اند و معمـولا همـراه با یک ادجوانت تجویز می‌شوند. یکی از کاربردهای موثر آنتی ژن های تخلیص

شده به عنوان واکسن، پیشگیری از بیمار ی‌های ایجاد شده توسط سموم باکتریایی است. سموم را می توان بـدون از دست دادن ایمنی زایی، بی اثرکرد؛ این سموم پاسخهای قوی آنتی بادی را القا می کنند.

برای تولید توکسوئید سم باکتری را می گیرند و به آن موادی مثل فرمالدئید اضافه میکنند تا شاخصهای سمی آن از بین برود ولی خاصیت آنتی ژنیک آن باقی بماند. این نوع واکسن دوام کمی دارد پس تعداد دفعات تزریق زیاد است ولی احتمال بیماریزایی ندارد. مثل واکسن کزاز . توکسوئیدها ایمنوژنهای قویی نیسـتند و آنهـارا همـراه ادجوانـت استفاده می کنیم تا پاسخ به واکسن بیشتر شود . ادجوانت هایی که در انسان اسـتفاده مـی شـوند ماننـد : واکسـن سیاه سرفه – اگر همراه با واکسن سیاه سرفه , واکسن کزاز هم بزنیم ، نه تنها نسبت به عامل سیاه سـرفه مصـونیت ایجاد می شود .بلکه در مقابل عامل کزاز پاسخ بیشتری ایجاد می شود .

واکسن کونژوگه:

نوعی واکسن است که یک آنتی‌ژن ضعیف را با یک آنتی‌ژن قوی ترکیب می‌کند؛ به گونه‌ای که سیستم ایمنی پاسخی قوی‌تر و ایمن‌کننده‌تر در برابر آنتی‌ژن ضعیف‌تر داشته باشد. واکسنهای هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک و مننگوکوک که در حال حاضر استفاده می شوند، واکسن های کونژوگه هستند که از طریق اتصال پلی ساکاریدها به پروتئین ساخته شده اند.

واکسن آنتی ژنی سنتتیک:

یکی از اهداف تحقیقات واکسن، شناسایی آنتی ژن ها یا اپی توپ های میکروبی دارای بیش ترین ایمنی زایی، سنتز آن ها در آزمایشگاه و استفاده از این آنتی ژن های سنتتیک به عنوان واکسن بوده است. توالی پروتئینی آنتی ژن های میکروبی را می توان از داده های توالی نوکلئوتیدی استنباط کرد و با فناوری DNA نوترکیب، مقادیر زیادی پروتئین تهیه کرد. مانند واکسن هپاتیت B و HPV

واکسن وکتور ویروس:

یک رویکرد دیگر برای توسعه واکسن، وارد کردن ژن های کدکننده آنتی ژ نهای میکروبی در داخل یک ویروس غیرسایتوپاتیک و آلوده کردن افراد با این ویروس است. بنابراین، ویروس به عنوان منبع آنت ی‌ژن در فرد تلقیح شده عمل می کند. مزیت بزرگ وکتور های ویروسی آن است که آن ها نیز مانند سایر ویروس های زنده، به طور کامل پاسخ های ایمنی، از جمله پاسخ های قوی CTL القا می کنند. یک مشکل بالقوه ویرو سهای نوترکیب آن است که ویروس ممکن است سلولهای میزبان را آلوده کند

-واکسن های DNA

یکی از استراتژی های واکسیناسیون که برای تعدادی از بیماری ها مورد تحقیق قرار گرفته، استفاده از DNA کد کننده پروتئین های آنتی ژنی است که مستقیماً به داخل عضله گیرنده تزریق می شود .سلول های عضلانی DNA را برداشت کرده و آنتی ژن پروتئینی کد شده توسط آن را بیان می کنند که منجر به هر دو نوع پاسخ

ایمنی هومورال و سلولی می گردد. آزمایش واکسن های DNA برروی مدل های حیوانی نشان داده است که این واکسن ها توانایی ایجاد ایمنی محافظت کننده در برابر تعدادی از پاتوژ ن ها مثل ویرو س هاری و آنفولانزا دارند واکسن هایDNA امروزه در مرحله آزمایشات بالینی هستند و به احتمال زیاد در چندین سال آینده به منظور ایمونیزاسیون انسان به کار گرفته خواهند شد.

واکسن mRNA:

یکی دیگر از روش های نسبتا جدید استفاده از RNA پیام رسان (mRNA) کد کننده آنتی ژن های میکروبی است. از مزایای اصلی واکسن های mRNA می توان به سهولت توسعه سریع، عدم نیاز به تولید و تخلیص آنتی ژن های پروتئینی اشاره کرد. برخی پیشرفت های اخیر بویژه در واکسن COVID-19، این روش را به یک روش کاربردی تبدیل کرده است.

در همه کشورهای جهان ۶ واکسن باید تزریق شود که عبارتند از :

سل TB :زنده ضعیف شده

فلج اطفالPOLIO: دو نوع دارد زنده ضعیف شده و کشته شده

سرخکMEASLES:زنده ضعیف شده

دیفتری DIPHTHERIA:توکسوئید

سیاه سرفه PERTUSIS:کشته شده

کزازTETANUS :توکسوئید

در هرکشوری بر اساس شرایط اقتصادی و بیماریهای شایع ، علاوه بر واکسن های فوق واکسن های دیگری هم تلقیح می شود .

در کشور ما غیر از واکسنهای نامبرده چه واکسنهایی در جدول واکسیناسیون قرار دارد؟

اگر بین نوبت های تزریقی یک واکسن فاصله نباشد ،

۱ – آنتی ژن زیادسیستم ایمنی را فلج ویا ایجاد ازدیاد حساسیت می کند .

۲ – اگر هنگامی که نسبت به واکسن نوبت اول آنتی بادی زیاد تولید شده است واکسن نوبت دوم تزریق شود ، آنتی بادی های موجود آنتی ژنهای واکسن نوبت دوم را خنثِی می کنند .

۳ – درمورد واکسن های ویروسی زنده بدن اقدام به تولید INF - ά می کند که تا حدود ۲ – ۱ ماه مانع از تکثیر هر ویروس زنده دیگر یا به عبارت دیگر مانع از تکثیر هر نوع واکسن ویروسی زنده دیگر در بدن می شود .

ولی در یک زمان می توان چندین واکسن ویروسی زنده ضعیف شده را تلقیح کرد (مانند MMR).

ایمنوهماتولوژی (Immunohematology)

تـا قبـل از سـال ۱۹۰۰ تمـام کوششـهایی کـه بـرای انتقـال خـون بـه انسـان صـورت مـی گرفـت بـه نتیجـه نمی رسیدند واکثراً منجر به مرگ گیرنده خون می شد. اولین بار در سال ۱۹۰۰ ،کارل لنداشـتاینر Landsteiner Karl آنتی ژنهای گروه خونی ABO را کشف نمود. اگر چه با کشف سیستم گروه خـونی ABO تـا انـدازه زیـادی واکنش های خطرناک انتقال خون کاهش یافت ولی بطور قاطع نتوانست از این واکنشها جلوگیری نماید.

در سالهای بعد به تدریج سایر آنتی ژنهاوگروههای خونی ماننـد , kidd وMNS وP, Rh وLewis وDuffy وkell وغیره کشف شدند. بعلاوه واکنشهایی که در نتیجه ناسازگاریهای بین گروههای خـونی جنـین ومـادر وهمچنـین در انتقال خون ناسازگار اتفاق مـی افتنـد نیـز بتـدریج کشـف شـدند کـه در نتیجـه موجـب تکامـل رشـته ای بـه نـام ایمونوهماتولوژی گردید. تاکنون بیست وسه سیستم مختلف گروه خونی شناخته شده انـد . در جـدول شـماره یـک گروههای خونی شناخته شده را ملاحظه می کنید.(جداول جهت اطلاعات عمومی است و لزومی در حفظ کردن آنها نیست)

جدول گروههای خونی شناخته شده

NO	Blood group System	Symbol
1	ABO	ABO
2	MNSs	MNS
3	P	Pl
4	Rh	RH
5	Lutheran	LU
6	Kell	KEL
7	Lewis	LE
8	Duffy	FY
9	Kidd	JK
10	Diego	DI
11	Cartwright	YT
12	Xg	XG
13	Scianna	SC
14	Dombrock	DO
15	Colton	CO
16	Landsteiner-weiner	LW
17	Chido/ Rogers	CH/RG
18	H	H
19	Kx	XK
20	Gerbich	GE
21	Cromer	CROMER
22	Knops	KN

23	Indian	IN

سیستم گروه خونی ABO

گروه خونی سیستم ABO از چهار فنوتیپ اصلی O,AB,B,A تشکیل شده است. نام هر یک از این چهار فنوتیپ بر اساس نوع آنتی ژنهایی است که در سطح گلبولهای قرمز وجود دارد. بنابراین افراد گروه خونی A دارای آنتی ژن A ،افراد گروه B خونی دارای آنتی ژن B ، افراد گروه خونی AB دارای هر دو آنتی ژن A وB میباشند.افراد گروه خونی O هیچکدام از آنتی ژن فوق را در سطح غشای گلبولهای قرمز ندارند. دو ویژگی منحصر به فرد این سیستم گروه خونی که در سایر گروهها بدین وسعت وجود ندارد یکی وجود آنتی بادی بطور طبیعی بر ضد آنتی ژنهای B,A در افرادی است که فاقد هر کدام از این آنتی ژنها می باشند، ودیگری پراکندگی وسیع آنتی ژنهایABOدر سطح تمام بافتها حتی مو وناخن ودر مایعات بدن است.

بنابراین هنگام انتقال خون باید از خون مانند خودشان استفاده کرد. در غیر اینصورت، علیه خون تزریق شده حساس شده ودر انتقال خون بعدی، واکنش خطرناک نشان میدهند.

سیستم ژنتیکی وساختمان آنتی ژنهای گروه ABO

آنتی ژنهای گروه خونی ABO از جنس اولیگو ساکارید هستند که در اتصال به پروتینها و لیپید های سطح سلول به صورت گلیکوپروتئین و گلیکولیپید دیده می شوند . این آنتی ژنهای سیستم ABO توسط سه دسته ژنهای زیر کنترل میشوند:

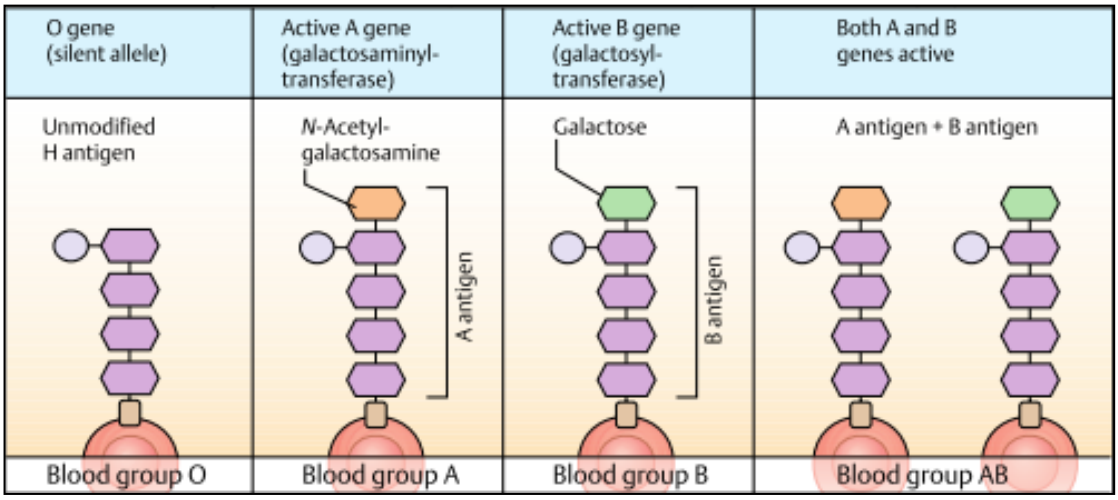
1-H/h 2-$I^A/I^B/i$ 3-Se/se

هر کدام از این سه دسته ژن بصورت آلل (Allelic) ومستقل از یکدیگر عمل می کنند ودارای جایگاه ژنی (Locus) خاصی هستند. ژن H مسئول سنتز اولیگوساکاریدی به نام ماده H(Substance) میباشد که اسکلت یا پایه ساختمانی آنتی ژنهای A و B است. ژن H در برابر ژن h غالب است. تقریباً تمام افراد دارای ژن H میباشند. ژنهای I^A,I^B نسبت به یکدیگرهم غالب (Codominant) و در مقابل ژن i غالب هستند. بعبارت دیگر هر کدام از این ژنها در افراد هتروزیگوت میتوانند خود را بروز دهند. ژن i، بی شکل (Amorphic) است ودر مقابل ژنهای I^A,I^B مغلوب میباشند. ژن I^A سنتز آنزیم آلفا- ان- استیل- گالاکتوزآمینیل ترانسفراز و ژن I^B سنتز آنزیم آلفا- گالاکتوزیل ترانسفراز را تحت کنترل دارد.

افراد گروه خونی O بطور هموزیگوت دارای ژن ii هستند واین افراد فقط ژن H را بیان می کنند.

افرادی که فاقد ژنهای I^A ، I^B هستند و فقط ژن H را دارند، گروه خونی O نامیده میشوند. افراد گروه خونی A علاوه بر ژن H دارای ژن I^A هستند که توسط آنزیم ترانسفراز A، قند ان – استیل- دی- گالاکتوزآمین را به دی- گالاکتوز انتهایی ماده H متصل می کند.

افراد گروه خونی B، علاوه بر ژن H، دارای ژن I^B هستند که توسط آنـزیم ترانسـفراز B، قنـد دی- گـالاکتوز را بـه دی- گالاکتوز انتهایی ماده H وصل می کند. افرادی که گروه خونی AB هسـتند، دارای هـر دو ژن I^B ، I^A و آنتـی ژنهای مربوطه هستند. وجود بطور نادر افرادی که بطور هموزیگوت دارای ژن hh هستند قـادر بـه سـاختن مـاده H نمی باشند و فنوتیپ بمبئی (Bombay blood) یا oh نامیده می شوند. این افـراد بسـیار نادرنـد و اولـین بـار در بمبئی هندوستان دیده شدند.



آلوآنتی بادیها سیستم گروه خونی ABO

همانطوریکه گفته شد، ساختمان مولکولی آنتی ژنهای سیستم گروه خونی ABO از جنس او لیگوسـاکارید اسـت و مشـابه ایـن قنـدها در طبیعـت فـراوان میباشـند. بعنـوان نمونه،کپسـول میکـروب اسـترپتوکوک پنومونیـه (S.pneumoniae) تیپ ۱۴ و باکتریهـای روده ای سـاختمانی شـبیه مـاده H دارنـد. بعـلاوه بسـیاری از گیاهـان خصوصاً حبوبات وگلبولهای قرمز حیوانات دارای قندهایی شبیه آنتی ژنهای ABH هستند.

تمام افراد نسبت به آنتی ژنهای قندی گروه خونی خودشان واکنشی نشان نمی دهند و نسبت بـه آن تحمـل دارنـد، ولی از طرف دیگر میتوانند که بر ضد آنتی ژن گروه خونی کـه فاقـد آن هسـتند، بطـور طبیعـی تولیـد آنتـی بـادی نمایند. آلو آنتی بادی (Alloantibody) ضد آنتی ژنهای A,B وh را اصـطلاحاً آیزوآگلـوتی نـین نیـز مـی نامنـد. نوزادان در بدو تولد فاقد این آیزو آگلوتی نینها هستند ولی بتدریج با افزایش سن و با تماس با آنتی ژنهـای A,B در طبیعت، این آنتی بادیها را از سن حدود ۳ ماهگی شروع به سنتز می کنند و تا ۶ مـاهگی معمـولاً طـول میکشـد تـا ساخته شوند. تیتر این آنتی بادیها در سنین ۵ تا ۱۰ سالگی به حداکثر میرسد.

آلوآنتی بادی ها یا به صورت طبیعی هستند یا به صورت ایمیون. آلو آنتی بادی های طبیعـی بـه آنتـی بـادی هـایی گفته می شود که از اوائل دوران زندگی بر علیه آنتی ژنهای غیر خودی ساخته می شود برای مثـال در گـروه خـونی B، آنتی A به صورت طبیعی وجود دارد. آلو آنتی بادی های نوع ایمیون به آنتی بادی هایی گفته می شود که فقـط موقع تماس سیستم ایمنی فرد با آنتی ژنهای غیر خودی ساخته می شود تماس سیستم ایمنی ممکن اسـت در اثـر انتقال خون, در اثر ارتباط خون بین مادر و جنین ایجاد بشود از معروفترین آنتی بادی های طبیعی مـی تـوان آنتـی A، آنتی B و آنتی AB در سیستم ABO را نام برد. آنتی بادی های طبیعی اغلب از نـوع IgM و بـه نـدرت از نـوع IgG هستند آنتی بادی های ایمیون اغلب از نوع IgG هستند از معروفترین آنها می توان Anti D در سیسـتم Rh را نام برد.

واکنش انتقال خون ناسازگار از لحاظ سیستم ABO:

تزریق گلبول های قرمز فرد دارای گروه خونی ABO به فردی که آنتی بادی ضد آنرادارد ، باعث می شود که آنتی بادی سریعا به گلبول های قرمز اهدایی متصل شود .این مسیر از طریق فعال کردن سیستم کمپلمان به لیز فوری گلبولهای اهدایی منجر می شود.رسوب هموگلوبین در گلومرولها منجر به نارسایی کلیه میشود.بعد از تزریق ۵۰ سی سی از خون ناسازگار علائم زیر ظاهر می شود:

تولید آنافیلاتوکسینها سبب افت فشار خون و انقباض عضلات بدن,لرز, ایجاد درد در سر و بدن ,استفراغ,فعال شدن مسیر انعقادی سبب انعقاد داخل عروق منتشر ودرعین حال مصرف پلاکتها و ایجاد خونریزی میشود و نهایتا مرگ فردمی شود .

سیستم گروه خونی Rh

اولین بار در سال ۱۹۳۷ لنداشتاینر (Landsteiner) و وینر(Wiener) متوجه شدند که در سطح گلبولهای قرمز میمون گونه رزوس Rhesus (Macaca mulatta)، آنتی ژنهایی وجود دارد که مشابه آن در سطح گلبولهای قرمز حدود ۸۵ درصد نژاد قفقازی (Caucasians) انسان نیز وجود دارد. این آنتی ژنها فاکتور رزوس و یا Rh نامگذاری کردند.مهم ترین آنتی ژن این سیستم آنتی ژن Dنام دارد. وجود ژن غالب.D در ژنوم سبب ابراز این آنتی ژن برسطح گلبول قرمز می شود. سیستم گروه خونی Rh سه تفاوت اساسی با سیستم گروه خونی ABO دارد:

۱) ساختمان شیمیایی آنتی ژنهای گروه Rh از جنس پروتئین ولی ABO از جنس قند است.
۲) آنتی ژنهای Rhفقط در سطح گلبولهای قرمز است در صورتی کهABO درسطح تمام سلولهای بدن می باشد.
۳) بطور طبیعی در سرم علیه آنتی ژنهای Rh آنتی بادی نمی باشد ولی علیه آنتی ژنهای ABO وجود دارد. آنتی بادیهای ضد Rh معمولا پس از حساس شدن با گلبولهای قرمز ناسازگار از طریق انتقال خون یا حاملگی به وجود می آیند. کلاس این آنتی بادیها بیشترIgG می باشد.

بر اساس نظریه فیشر- رایس،ژنهای (E,e)و(C,c) و(D,d) سیستم Rh را تحت کنترل دارند .مهم ترین ژن ,ژن D که محصول آن به صورت آنتی ژن D بر روی گلبولهای قرمز بروز میکند. جایگاه d وجود ندارد و بنا براین هیچگونه تظاهرات آنتی ژنی ندارد. بطور قراردای، افرادی که دارای آنتی ژن D بر روی گلبولهای قرمز خود باشند بنام Rh مثبت و افرادی که فاقد این آنتی ژن باشند بنام Rh منفی نامیده می شوند.این ژن در افراد Rh منفی وجود ندارد. سایر آنتی ژنهای سیستم Rh (C,c,E,e) از نظر قدرت ایمنی زائی ضعیفتر از آنتی ژن D می باشند و به همین علت بطور روزمره در بانک خون فقط آنتی ژن D خون افراد را گزارش می کنند.

واکنش انتقال خون ناسازگار از لحاظ سیستم Rh:

آنتی ژنهای سیستم Rh در طبیعت فقط بر روی گلبولهای قرمز انسان و بعضی گونه از میمونها یافت می شوند، بنابراین آنتی بادی ضد این آنتی ژنها بطور طبیعی مانند سیستم گروه خونی ABO وجود ندارد و فقط در سرم خون افرادی میتوان یافت که بر علیه این آنتی ژنها حساس شده اند. بنابراین به افراد دارای گروه خونی Rh منفی نبایستی خون Rh مثبت تزریق کرد زیرا ممکن است منجر به حساس شدن آنها گردیده و در تزریقات بعدی

واکنش های خطرناک بروز می کند. آنتی بادیanti-RhD از کلاس IgG بوده و با اتصال به گلبولهای قرمز RhD مثبت , آنها را حساس می کند ولی قادر به فعال کردن کمپلمان در جریان خون جنین نمی باشد. بنابراین گلبولهای قرمز حساس شده، در خارج از سیستم عروقی (Extravascular)، به علت اینکه باIgG اپسونینه شده اند , به آرامی توسط سیستم ماکروفازِ و خصوصاً در طحال تخریب و همولیز می شوند.این پدیده ۱۰-۳روز بعد از تزریق خون با تیتر پایین هموگلوبین مشخص می شود.

آزمایشات لازم قبل از انتقال خون

برای انجام انتقال خون سازگار لازم است یک سری آزمایشات و بررسیهای اولیه در بانک خون انجام گیرد و سپس مبادرت به انتقال خون به بیمار کرد. این کارها و آزمایشات اگر چه ساده بنظر می رسند ولی بسیار مهم و حیاتی هستند، بطوریکه یک اشتباه کوچک می تواند منجر به مرگ بیمار شود.

کارها و آزمایشات ضروری برای انتقال خون به قرار زیر است:

۱ – پرونده خون گیرنده از جهت سابقه انتقال خون باید بررسی شود.بیمارانی که سابقه انتقال خون دارند باید بیشتر تحت نظر و کنترل قرار گیرند.

۲-گروه خون ABO وRh دهنده و گیرنده خون با روش مستقیم (با استفاده از نمونه گلبولهای قرمز) تعیین و با روش غیرمستقیم(با استفاده از نمونه سرم) تائید شوند.

(به دو صورت می توان گروه خونی را تشخیص داد :

۱ – مستقیم (از طریق RBC) ----لوله اول حاوی آنتی RBC + A فرد و لوله دوم حاوی آنتی RBC + Bفرد

۲ – غیر مستقیم (از طریق سرم) ---لوله اول گلبول قرمزA^+ + سرم فرد و لوله دوم حاوی گلبول B + سرم فرد)

در تعیین گروه خونی نوزاد نمی توان از سرم استفاده کرد چرا؟

۳-انجام تست سازگاری یا کراس مچ ماژور و مینور(Major and minor cross-mach) .

کراس مچ ماژور عبارت است از مجاور نمودن سرم خون گیرنده و گلبولهای قرمز دهنده خون و برعکس کراس مچ مینور شامل مجاور نمودن گلبولهای قرمزگیرنده خون و سرم دهنده خون می باشند. با آزمایش کراس مچ می توان به ناسازگاریهای زیر پی برد:

۱ – آلوآنتی بادیهای موجود در سرم خون گیرنده علیه گلبولهای قرمز دهنده و یا برعکس آلوآنتی بادیهای موجود در سرم دهنده خون علیه گلبولهای قرمز گیرنده خون.

۲ – کشف بعضی از اشتباهات در گروه بندی ABO و همچنین اشتباهات نوشتنی در برگه های درخواست خون.

مواردی مانند آلودگی میکروبی خون تزریق شده نیزمنجر به واکنش های خطرناک می گردند. گر چه خونهای بانک خون را قبل از تزریق از نظر بعضی از آلودگی های میکروبی بررسی می کنند ولی تمام عفونتهایی که به وسیله خون منتقل می شوند شناسایی نمی شوند. بعضی از اطلاعات مربوط به سابقه بیماریهای دهنده خون را با پرسشهایی که قبل از خونگیری بعمل می آید می توان بدست آورد ولی شامل تمام بیماریها نمی شود. بعلاوه ممکن است حتی خود دهنده خون نیز از آلودگی خود بی خبر باشد. گاهی نیز ممکن است بعلت رعایت نکردن اصول بهداشتی در هنگام گرفتن خون، آلودگی صورت گیرد. بعضی از عفونتهایی که از طریق انتقال خون منتقل می شوند به قرار زیر می باشند:

Hepatitis B, Hepatitis C, CMV(Cytomegalovirus), HIV , Syphilis, EBV infection

نکته:در پیوند اعضاء- گیرنده ودهنده بافت باید از نظر آنتی ژنهای گروه خونی سیستم ABO سازگاری داشته باشند. آنتی ژنها روی تمام بافتها قرار دارند ومانند مجموعه آنتی ژنهای اصلی سازگاری بافتی (MHC) Major Histocompatibility complex می توانند در صورت عدم سازگاری، موجب رد سریع پیوند شوند. سازگاری آنتی ژنهای گروه خونی ABO، اولین شرط پیوند اعضاء بوده وقبل از سایر آزمایشهای لازمه پیوند چک می شود.

تست C-Reactive Protein

هر گاه عفونت یا آسیبی به بدن انسان برسد، بدن انسان در مقابل آن میکروارگانیسم دفاع میکند .یکی از مکانیسمهای دفاعی ذاتی تولید پروتینهای فاز حاد است. پروتئینهایی که در اثر صدمات بافتی، نکروز، التهاب، عفونتها، اعمال جراحی و یا سرطانها در مرحله حاد، توسط بدن تولید می شوند را پروتئینهای فاز حاد (Acute Phase Proteins) گویند. نقش اکثر این پروتئینها، کاهش ضایعات التهابی در بافتها می باشد ولی در بعضی شرایط باعث تشدید ضایعات التهابی می شوند. این پروتئینها از نظر منشاء، ساختمان و کار، مشابه نیستند ولی بیشتر آنها از جنس گلیکوپروتئین می باشند و اکثراً در کبد سنتز می شوند. میزان ترشح آنها در سرم تحت تاثیر مستقیم و غیرمستقیم سایتوکاین های مترشحه از سلولهای ایمنی و مواد واسطه ای است که از بافت آسیب دیده و یا دچار التهاب، ترشح می شوند. پروتئینهای CRP ، آلفا یک آنتی تریپسین، آنژیوتنسین، فیبرینوژن، فاکتور فون ویل براند، از جمله پروتئینهای فاز حاد می باشند. از بین اینها، اندازه گیری CRP به علت افزایش سریع آن در آغاز ضایعه بافتی و کاهش سریع آن به مجرد بهبودی، بهترین راه تشخیص ضایعات بافتی است.این پروتئین در سرم و مایعات بدن افراد سالم به مقدار جزیی گزارش شده است.

در واکنشهای التهابی مقدار این پروتئین بطور ناگهانی تا حدود ۳۰۰۰ برابر در عرض ۶ تا ۴۸ ساعت افزایش می یابد. پروتئین CRP از ۵ زیرواحد تشکیل شده و وزن مولکولی آن ۱۳۵ تا ۱۴۰ کیلو دالتون است. این پروتئین از نظر آنتی ژنی بسیار قوی است. CRP قادر است از مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال کند، در مقابل حرارت استقامت نداشته و در ۷۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ دقیقه از بین می رود. در سال ۱۹۳۰ اولین بار دو دانشمند به نامهای فرانسیس (Francis) و تایلت (Tillet) پس از تحقیقات متوجه شدند که پروتئینی درسرم افراد مبتلا به پنوموکوک وجود دارد که قادراست با پلی ساکارید سی (C) کپسول باکتری پنوموکوک درمحیط آزمایشگاه واکنش داده، سبب متورم شدن این باکتریها شود، به همین دلیل نام پروتئین کشف شده را، سی آر پی یا ماده واکنشگر با ماده سی (CRP: C- Reactive Protein) نام نهادند.

در بیماریهای زیر مقدار CRP در سرم بالا می رود: عفونتهای باکتریایی، عفونتهای ویروسی، تب روماتیسمی، سکته قلبی حاد، سرطانهای بدخیم، آرتریت روماتوئید، بیماری سل

مقدار CRP بعد از اعمال جراحی، انتقال مقدار زیادی خون، واکسیناسیون و آمبولی ریه نیز، در سرم بالا می رود. همچنین در مایع تاولی آسپیره شده از بیماران دچار سوختگی، Pemphigus vulgaris و سایر ضایعات تاولی پوست، CRP را پیدا کردند.

در انفارکتوس قلبی، اندازه گیری CRP بهترین و حساسترین آزمایشی است که می توان با آن نشانه هایی از نکروز و یا التهاب بافت عضلانی ماهیچه قلب را بدست آورد.

تشخیص و یا اندازه گیری CRP در سرم، چه کاربردهایی دارد؟

۱) اثبات حضور CRP در سرم جنبه تشخیصی برای خیلی از عفونتها، بدخیمیها، بیماریهای التهابی و بخصوص سکته های قلبی دارد.

۲) با اندازه گیری مقدار یا تیتراسیون CRP سرم، می توان به شدت بیماری پی برد.

۳) با اندازه گیری CRPدر فواصل زمانی مختلف می توان روند درمان بیماری را کنترل کرده، به موثر بودن یا نبودن رژیم درمانی پی برد.

روش انجام تست CRP

روشهای مختلفی برای اندازه گیری CRP در سرم و مایعات بدن وجود دارد که در بعضی از این روشها مقدار کمی این پروتئین قابل اندازه گیری است. این روشها عبارتند از ایمنودیفیوژن، هماگلوتیناسیون، نفلومتری، پرسیپیتاسیون، روش لاتکس آگلوتیناسیون. روش آخر در ایران برای اندازه گیری کیفی مقدار CRP متداول می باشد و به صورت کیت آزمایشگاهی در اختیار آزمایشگاه ها قرار می گیرد. یک کیت حاوی تمام مواد مورد نیاز برای انجام یک تست است.

روشهای آزمایشگاهی CRP

برای انجام این آزمایش، ابتدا آنتی بادی اختصاصی ضد CRP را با تزریق CRP به حیوانات آزمایشگاهی تهیه شود. CRP از نظر آنتی ژنی بسیار قوی است و تزریق آن به حیوان آزمایشگاهی مانند خرگوش منجر به تولید آنتی بادی ضد آن می شود. از آنجا که آنتی بادی و آنتی ژن که همان CRPاست هر دو محلول هستند,پس برای مشاهده واکنش انتی ژن با آنتی بادی, آنتی بادی بدست آمده را به ذرات پلی استیرن لاتکس متصل می کنند. بنابر این وقتی سرم بیماری را که حاوی CRP است با ذرات فوق مخلوط کنیم، باعث ایجاد آگلوتیناسیون می شود. این تست به دوصورت کیفی و نیمه کمی قابل انجام است.

مواد و وسایل موجود در کیت:

روش کار:

- ویال حاوی Anti CRP متصل به ذرات لاتکس که معرف (Reagent) تست می باشد. (سرم ضد CRP تولید شده در بز، اسب، گوسفند همراه ذرات لاتکس)

- ویال حاوی کنترل مثبت: این محلول دارای CRP می باشد.
- ویال حاوی کنترل منفی: این محلول فاقد CRP می باشد.
- لام صفحه مشکی
-اپلیکاتور (به منظور همزدن مواد)
-دستور کار کیت

قبل از انجام آزمایش، سرم بیمار و کیت را به مدت ۱۵ دقیقه در محیط آزمایشگاه قرار می دهیم . درابتدا یک قطره از نمونه سرم بیمار مشکوک به وجود CRP ، یک قطره کنترل مثبت و یک قطره کنترل منفی را در سه نقطه متفاوت لام قرار می دهیم و سپس بر روی هر کدام از این قطره ها، یک قطره از معرف آنتی CRP می ریزیم(قبل از اضافه کردن معرف به نمونه ها، ابتدا ویال حاوی معرف را به آرامی تکان می دهیم). پس از آن با ابلیکاتورهای چوبی یا پلاستیکی جداگانه، هر کدام از سرم ها را با معرف مخلوط نموده و روی لام پخش می کنیم. لام را در دست یا روی روتاتور به آرامی حرکت دورانی داده و پس از حدود ۵-۲ دقیقه نتیجه را می خوانیم.

توجه:

۱- در بخشی از لام که حاوی کنترل مثبت است، **باید** آگلوتیناسیون به صورت توده های درشت بهم چسبیده دیده شود.

۲- در بخشی از لام که حاوی کنترل منفی می باشد، **نباید** هیچ آگلوتیناسیونی مشاهده شود.

بعد از خواندن کنترل مثبت و منفی در صورت درست بودن، نتیجه مربوط به نمونه بیمار را می خوانیم، وجود آگلوتیناسیون نشانه مثبت بودن تست (CRP Positive) و عدم آگلوتیناسیون نشانه منفی بودن تست CRP (CRP Negative) است.شدت اگلوتیناسیون از + تا ++++ گزارش می شود.

در صورت منفی بودن نتیجه ,به نتیجه خانه پروزون دقت کنید,اگر این خانه نیز منفی باشد جواب را منفی گزارش کنید.

تفسیر نتیجه

مثبت بودن تست نشانه وجود یک حالت التهابی در فرد است منفی بودن آن نشانه عدم وجود التهاب سیستمیک می باشد. البته در هر مورد استثنائاتی وجود دارد، مثلاً در سرخک، آبله مرغان و یرقان ویروسی CRP منفی نیز گزارش شده است. در افرادی که سرم شیری رنگ دارند به علت بالا بودن چربی CRP به شکل کاذب مثبت می شود.

(در بعضی از افراد ممکن است مقدار پروتئینهای فاز حاد کمتر از مقدار طبیعی بوده و یا افزایش قابـل ملاحظـه ای نشان ندهد. از جمله در نوزادان ، نقص ژنتیکی، مصرف بعضی از داروها ، بیماری عضوی) .

روش سرولوژیک در تشخیص روماتیسم مفصلی(Rheumatoid Arthritis)-تست RF

بیماری آرتریت روماتوئید، یک بیماری مزمن کمپلکس ایمنی است و جزء بیماری های خودایمن محسوب می شود. روماتیسم مفصلی بیماری مربوط به التهاب مفاصل و بافت همبند است. التهاب مفاصل در این بیماری روند مزمنی داشته و معمولاً به آسیب پیشرونده مفصل منتهی می شود که باعث تغییرات و بد شکلی هایی دائمی در مفاصل می شود. اگر چه نواحی خاصی از بدن بیشتر مستعد التهاب می شود، اما بنظر می رسد که هیچ اندام یا بافتی بطور کامل از آسیب بدور نمی ماند. یعنی یک بیماری سیستمیک مزمن می باشد.

علت اصلی روماتیسم مفصلی مشخص نیست . آنتی ژن (های) درگیر این واکنش ها کاملاً شناخته نشده است اخیراً عوامل بیماری های عفونی، از جمله ویروسهایی مانند Rubella , ابشتاین ویروس را عامل روماتیسم مفصلی می دانند.

در سرم و مایع مفصلی ۸۰-۷۰ درصد بیماران مبتلا به روماتیسم مفصـلی دارای یـک ایمونوگلوبـولین بـر علیـه FC مولکول IgGوجود دارد. این ایمونوگلوبولین بیشتر از نوع IgM است.تقریبا تمام بیمارانی که دارای فاکتور روماتوئید از کلاسIgM می باشند دارای فاکتور از کلاس IgG وسایر کلاسها نیز می باشند.

حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به ارتریت روماتوئید ,بـا روشـهای متـداول ازمایشـگاهی ,فـاکتور روماتوئیـد در سرمشـان تشخیص داده نمی شود و اصطلاحا انها را سرم منفی (seronegative)می گویند. فاکتور روماتوئیدی در سرم اکثـر این افراد از کلاسهای دیگر از جمله IgG و IgE و یا IgA است.

این ایمونوگلوبولین های ضدIgG را فاکتور روماتیسمی(Rheumatoid Factor)یا RF مـی گوینـد. وجـود فـاکتور روماتوئیدی افزایش آن، نشانه پیشرفت بیماری است.

بنظر می رسد عامل سنتزفاکتور روماتیسمی برخورد مزمن با آنتی ژن باشد. فاکتور روماتیسمی ممکن است در بیماران غیر روماتیسمی با سابقه بیماری مزمن(مثل infection hepatitis, SLE ، بیماری مزمن کبدی، سفلیس) نیز وجود داشته باشد و بر اساس تحقیقات انجام شده دراین بیماریها شکلIgG در اثر ترکیب شدن با آنتی ژن تغییر یافته است و باعث تولیدAuto Antibody می گردد.

در روماتیسم مفصلی فاکتور RF برای همیشه در بیمار دیده می شود که علت آن باقیماندن عامل عفونت یا آنتی ژن است که در اثر ترکیب با IgG تحریک کافی را ایجاد می نماید.

روشهای مختلف آزمایشگاهی برای جستجو و تعیین RF وجود دارد. روش های موجود متداول از قبیل آگلوتیناسیون لاتکس و هماگلوتیناسیون است که در این تست ها از ذرات لاتکس و گلبولهای قرمز حساس شده

گوسفند یا انسان استفاده می شود تا واکنش بین فاکتورRF وIgG (بعنوان آنتی ژن) بصورت تجمع قابل روئیت ذرات قابل نمایش باشد.

اصول این آزمایشات یکسان است زیرا آنتی ژن IgG انسان یا خرگوش را روی ماده حامل(گلبولهای قرمز، ذرات لاتکس مطابق شکل)همراه کرده و هنگامی که فاکتور روماتیسمی باIgG ترکیب شد باعث آگلوتیناسیون یا هماگلوتیناسیون می شود.

همانطور که گفته شد فاکتورRF ممکن است از گروه های مختلف ایمونوگلوبولین تشکیل شده باشد. اما بعلت داشتن قدرت آگلوتیناسیون بهتر ازIgM مثبت شدن آزمایش RF تا حدود زیادی مربوط به این نوع ایمونوگلوبولین است. روش های تشخیصی فاکتورهای روماتیسمیIgG وIgA هنوز جزء روشهای تحقیقاتی می باشند.

اگر چه تشخیص این فاکتور مهم است اما برای این بیماری خیلی اختصاصی نیست و در بیماریهای دیگر نیز مشاهده می شود. این بیماریها شامل لوپوس، سل، جذام، سیفلیس، اندوکاردیت باکتریال تحت حاد، هپاتیت ویروسی، منونوکلئوز عفونی می باشند. در بیمارانی که تیترRF بالاست بیماری شدیدتر بوده و بنابراین پیش آگهی بدتر از بیمارانی است که تست منفی دارند، یک تست مثبت باعث تشخیص روماتیسم مفصلی نمی شود. بلکه باید با درنظر گرفتن سایر مشخصات بالینی تفسیر شود.

اساس تست RF

در گذشته برای تشخیص RF روش لاتکس- R.A متداول است. RF یک تست کیفی است که می تواند وجود فاکتور روماتوئیدی را تعیین کند. برای اندازه گیری مقدار کمی RF باید از روشهای دیگری استفاده نمود. در روش لاتکس- .R.A به دنبال آنتی بادی در سرم بیمار هستیم.

آزمایش آگلوتیناسیون لاتکس روی لام

هر جعبه کیت RF شامل مواد زیر می باشد:

۱- شیشه(ویال) حاوی IgG متصل به ذرات لاتکس که معرف (Reagent) تست می باشد.
۲- ویال حاوی کنترل مثبت: این محلول دارای Anti IgG (RF) می باشد.
۳- ویال حاوی کنترل منفی: این محلول فاقد Anti IgG(RF) می باشد.
۴- لام صفحه مشکی
۵- ابلیکاتور (به منظور همزدن مواد)
۶- دستور کار کیت

روش آزمایش

قبل از انجام آزمایش، سرم بیمار و کیت را به مدت ۱۵ دقیقه در محیط آزمایشگاه قرار می دهیم .

روش آزمایش کیفی:

ابتدا یک قطره از نمونه سرم بیمار مشکوک به وجود RF، یک قطره کنترل مثبت و یک قطره کنترل منفی را در سه نقطه متفاوت لام قرار می دهیم و سپس بر روی هر کدام از این قطره ها، یک قطره از معرف IgG می ریزیم(قبل از اضافه کردن معرف به نمونه ها، ابتدا ویال حاوی معرف را به آرامی تکان می دهیم). پس از آن با ابلیکاتورهای چوبی یا پلاستیکی جداگانه، هر کدام از سرم ها را با معرف مخلوط نموده و روی لام پخش می کنیم. لام را در دست یا روی روتاتور به آرامی حرکت دورانی داده و پس از حدود ۵-۲ دقیقه نتیجه را می خوانیم.

توجه:

۱- در بخشی از لام که حاوی کنترل مثبت است، **باید** آگلوتیناسیون به صورت توده های درشت بهم چسبیده دیده شود.

۲- در بخشی از لام که حاوی کنترل منفی می باشد، **نباید** هیچ آگلوتیناسیونی مشاهده شود.

بعد از خواندن کنترل مثبت و منفی در صورت درست بودن، نتیجه مربوط به نمونه بیمار را می خوانیم، وجود آگلوتیناسیون نشانه مثبت بودن تست (RF Positive) و عدم آگلوتیناسیون نشانه منفی بودن تست RF (RF Negative) است.

سوسپانسیون یکنواخت و بدون آگلوتیناسیون قابل تشخیص نمایند و نتیجه منفی و اگر آگلوتیناسیون کامل با اجتماع کامل ذرات لاتکس، بطوریکه زمینه شفاف گردد، وجود داشته باشد جواب مثبت است.

تفسیر نتیجه

وجود RF مثبت در سرم یا مایع مفصلی متداولترین و ساده ترین راه متمایز کردن بیماری آرتریت روماتوئید از سایر بیماریهای مزمن التهابی آرتریدی است. حدود ۴-۱ ٪ سرم افراد طبیعی از نظر فاکتور روماتوئیدی با روش لاتکس مثبت می شود که در اینگونه موارد باید علایم بیماری و شرایط بیمار را مد نظر قرار داد. از آنجایکه حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با این روش RF در سرم آنها تشخیص داده نمی شود، بنابراین منفی بودن تست RF دلیل بر سالم بودن قطعی شخص نمی باشد.

آزمایش تشخیص حاملگی(Pregnancy test)

جفت در زمان حاملگی مانند یک غده داخلی عمل کرده و مقدار زیادی هورمون کوریونیک گونادوتروپین(Human chorionic Gonadotropin=HCG) از بافت تروفوپلاست خود ترشح میکند.این هورمون گلیکوپروتئین است با وزن مولکولی ۴۰۰۰۰ دالتون که شامل مقدار زیادی کربوهیدرات نیز میباشد. البته کیت های تهیه شده توسط شرکت های مختلف دارای حساسیت مختلفی است که باید به بروشور آن کیت مخصوص توجه کرد. میزان این

هورمون در ادرار زنان حامله بتدریج افزایش می یابد و در هفته های هشتم تـا نهـم بحـداکثر مقـدار خـود رسـیده و سپس بطور منظمی پائین آمده تا هفته هفدهم و بعد از آن تا زمان وضع حمل بمقدار ثابت باقی می ماند معمولاً ۵-۳ روز بعد از وضع حمل تست حاملگی منفی می شود. متداولترین، آسان ترین، ارزانترین و سـریعترین راه تشـخیص حاملگی، پیدا کردن هورمون گونادوتروپین جفتی انسانی (hCG) در ادرار با روشـهای سـرولوژیکی مـی باشـد. ایـن هورمون حدود ۳ تا ۵ روز بعـد از بـه تاخیرافتـادن دوره ماهیانـه در ادرار و قبـل از آن در سـرم بـانوان بـاردار قابـل تشخیص است. در یک حاملگی طبیعی، حدود ۶ تا ۸ روز پس از لقاح می توان با روشهای حساس هورمـون hCG را در سرم اندازه گیری نمود. هورمون hCG در سرم به سـرعت تـا روز ۶۰ تـا ۸۰ (حـدود هفتـه ۸ تـا ۱۰) حـاملگی افزایش یافته تا به مقدار ۱۰۰۰۰۰ واحد بین المللی در ملی لیتر برسد. سپس مقـدار آن کـاهش یافتـه و بـه حـدود ۲۰۰۰۰- ۱۰۰۰۰ واحد ، در هفته ۱۵ تا ۱۶ حاملگی می رسد. این مقدار تا آخر دوره حاملگی تقریباً ثابت می مانـد. مادرانیکه دو قلو باردار هستند مقدار هورمون hCG تقریباً دو برابر مقدار طبیعی می باشد. هورمون hCG از جـنس گلیکوپروتئین با وزن مولکولی حدود ۴۰۰۰۰ دالتون، از دو زنجیره آلفا و بتا تشکیل شده اسـت. خـواص بیولـوزیکی این هورمون مربوط به زنجیره بتا آن می باشد ولی این رشته به تنهایی(بـدون حضـور زنجیـره آلفـا) فعـال نیسـت. زنجیره آلفا در سه هورمون FSH, LH, TSH مشترک می باشد. به همین دلیل برای اندازه گیری هورمـون hCG در سرم از آنتی بادی ضد زنجیره بتا استفاده می شود. اندازه گیری هورمـون hCG در تشـخیص حـاملگی طبیعـی و غیرطبیعی، سقط جنین عمدی و غیرعمدی، تشخیص بیماری تروفوبلاستیک، پیش آگهـی و درمـان آن و تشـخیص سرطان ریه کاربرد دارد.

هورمون hCG را به روشهای مختلف می توان در سرم و ادرار تشخیص داد:

۱- روش وقفه یا ممانعت از آگلوتیناسیون غیرفعال Passive Agglutination Inhibition
۲- روش آگلوتیناسیون معکوس غیرفعال Reversed Passive Agglutination
۳- روش الیزا
۴- روش رادیوایمنواسی

درجه حساسیت تستهای فوق برای تشخیص حداقل مقدار hCG در نمونـه متفـاوت اسـت. بیشـترین حساسـیت را روش رادیوایمنواسی دارد و بعد از آن روش الیزا.

یکی از ساده ترین و راحت ترین روشها، روش آگلوتیناسیون مسـتقیم اسـت کـه در ایـن قسـمت بـه شـرح آن مـی پردازیم.

وسایل موجود در کیت آزمایش آگلوتیناسیون مستقیم

هر جعبه کیت شامل مواد زیر می باشد:

۱- شیشه(ویال) حاوی آنتی بادی ضد hCG که به ذرات لاتکس متصل شده است .
۲- ویال حاوی کنترل مثبت: این محلول دارای هورمون hCG می باشد.

۳- ویال حاوی کنترل منفی: این محلول فاقد هورمون hCG می باشد.
۴- لام صفحه مشکی
۵- ابلیکاتور (به منظور همزدن مواد)
۶- دستور کار کیت

روش آزمایش

۱- ادرار و معرفها را به میزان حرارت اتاق برسانید.
۲- یک قطره از نمونه ادرار بیمار مشکوک به وجود هورمون hCG، یک قطره کنترل مثبت و یک قطره کنترل منفی را در سه نقطه متفاوت لام قرار می دهیم
۳- بر روی هر کدام از این قطره ها، یک قطره از معرف آنتی hCG متصل به ذرات لاتکس می ریزیم(قبل از اضافه کردن معرف به نمونه ها، ابتدا ویال حاوی معرف را به آرامی تکان می دهیم).
۴- با ابلیکاتورهای چوبی جداگانه، هر کدام از سرم ها را با معرف مخلوط نموده و روی لام پخش می کنیم. لام را در دست یا روی روتاتور به آرامی حرکت دورانی داده و پس از حدود ۵-۲ دقیقه وجود آگلوتیناسیون یا عدم آگلوتیناسیون را بخوانید. خشک کردن محلول ممکن است باعث اشتباه در نتیجه آزمایش گردد. بنابراین لام را باید حداکثر ۲ دقیقه از زمان مخلوط شدن معرفها و ادرار مشاهده کرد.

تفسیر آزمایش

اساس مکانیسم آزمایش گراویندکس بین آنتی ژن و آنتی بادی است باین ترتیب که آنتی بادی با آنتی ژن مربوط بخود واکنش انجام میدهد و نتیجه واکنش را میتوان به شکل ذرات معلق (آگلوتیناسیون) مشاهده کرد که در مورد این آزمایش میتوان توضیح داد وقتی هورمون HCG موجود در ادرار(ادرار خانم حامله) با آنتی بادیHCG که با ذرات درشت تری مثل لاتکس همراه شده مخلوط شود بعلت وجود ذرات بزرگی مثل لاتکس رسوب مربوط به واکنش HCG و سرم ضد هورمون HCG که همان واکنش آگلوتیناسیون است دیده خواهد شد. زمانیکه در ادرار خانم غیر حامله در مجاورت انتی بادی ضد هورمونHCG قرار می گیرد، به دلیل نبودن هورمونHCG واکنش قابل روئیتی تشکیل نمی دهد.لذا مجموعه محلول بصورت کاملاً یکنواخت بنظر خواهد رسید در خواندن نتیجه:

۱- در بخشی از لام که حاوی کنترل منفی است، **نباید** هیچ آگلوتیناسیونی مشاهده شود.

۲- در بخشی از لام که حاوی کنترل مثبت می باشد، **باید** آگلوتیناسیون به صورت توده های درشت بهم چسبیده دیده شود.

بعد از خواندن کنترل مثبت و منفی در صورت درست بودن، نتیجه مربوط به نمونه بیمار را می خوانیم، وجود آگلوتیناسیون نشانه مثبت بودن تست , عدم آگلوتیناسیون نشانه منفی بودن تست است.

۱- گاهی اوقات دیده شده است که بعلت کم بودن مقدار هورمون در ادرار با وجود حاملگی آزمایش گ منفی است و این فقط بعلت کمبود هورمون است. در این مورد باید بعد از چند روز آزمایش را تکرار کرد تا با افزایش هورمون آزمایش مثبت گردد.

۲- گاهی اوقات کمبود هورمون در ادرار خانم های حامله بعلت رقیق شدن ادرار در اثر نوشیدن زیاد مایعات است و اگر چند ساعت قبل از انجام آزمایش از مصرف زیاد مایعات خودداری شود نتیجه دقیق تر خواهد بود.

۳- همچنین در مواردی مانند استعمال داروها نتایج مثبت و منفی کاذب در آزمایش دیده می شود.

توضیح: برای انجام آزمایش معمولاً از نمونه ادرار اول صبح استفاده می شود و ادرار باید در ظرف تمیز ریخته شود. نمونه ادرار باید فوراً آزمایش شود و گرنه باید در یخچال نگهداری شود.

افزایش غیرطبیعی مقدار هورمون در سرم یا ادرار زنان در روزهای ۶۰ تا ۱۲۰ حاملگی و پایداری این افزایش در بیماریهای مول هیداتیفرم، کوریوکارسینوما و بطور نادر در مواردی چون کارسینومای اولیه تخمدان مشاهده شده است. به علاوه در مردان مبتلا به تومورهای بیضه و همچنین تومورهای تولید کننده هورمون hCG مانند سرطان ریه از زنجیره بتا هورمون به عنوان تومور مارکر استفاده می شود. چنانچه سه ماه از وضع حمل یا سقط جنین گذشته باشد و هنوز هورمون در ادرار یافت شود، احتمال بیماری تروفوبلاستیک وجود دارد. افزایش غیرطبیعی مقدار هورمون در دوران بارداری می تواند موجب بروز توکسمی حاملگی قبل از ۲۴ هفته شود. گاهی ممکن است مقدار هورمون بعد از هفته چهارم حاملگی کاهش یافته و یا افزایش طبیعی را نشان ندهد، این وضعیت در حاملگی خارج رحمی و سقط جنین دیده می شود. در مواردی مانند دوران یائسگی، وجود گلبول قرمز در ادرار، پروتئین اوری، کدورت ادرار، مصرف داروهایی نظیر پرومتازین، فنوتیازین و فنوباربیتال ممکن است مثبت کاذب ایجاد شود و موارد منفی کاذب در مواردی چون خطای آزمایشگاهی، فاسد بودن معرف کیت، رقیق بودن ادرار به علت مصرف مایعات و ابتدای شروع حاملگی اتفاق می افتد.