علمی

فیزیولوژی خون

دکتر فرخ شادان

گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خون از یک محلول کولوئیدی به نام پلاسما تشکیل شده است که گویچه‌های سرخ، گویچه‌های سفید و پلاکتها در آن به حالت شناور قرار گرفته‌اند. اگر خون پس از اضافه کردن یک مادهٔ ضدانعقادی مانند هپارین سانتریفوژ گردد، این دو بخش از یکدیگر مجزا می‌شوند: بخش سلولی حدود ۴۵ درصد، شامل ۴۴ درصد گویچه‌های سرخ و ۱ درصد گویچه‌های سفید و پلاکتها، و مایع روی آن یا پلاسما حدود ۵۵٪. اگر بدون اضافه کردن مایع ضدانعقادی به خون اجازه داده شود که منعقد گردد مایعی که در بالای لخته تشکیل می‌شود سرم نامیده می‌شود. سرم فاقد فیبرینوژن، پروترومبین و سایر فاکتورهای انعقادی است که در جریان عمل لخته شدن مصرف شده‌اند اما محتوی مقادیر اندک مواد آزاد شده از پلاکتها مانند فاکتورهای رشد است که از نظر ترمیم جدار آسیب دیدهٔ رگها اهمیت دارند.

به تدریج که خون از مویرگهای بافتها عبور می‌کند اعمال حیاتی خود یعنی برداشت و رساندن مواد مختلف را که انتقال آنها از طریق گردش خون برای بقای موجودات چند سلولی ضروری است، به انجام می‌رساند. خون، اکسیژن (توسط گویچه‌های سرخ)، گلوکز، اسیدهای آمینه، اسیدهای چربی، فلزات کمیاب، هورمونها و ویتامینها را جهت واکنشهای متابولیک، گنجانده شدن به داخل ساختمان سلولها یا فرآورده‌های ترشحی و تنظیم مایع میان بافتی و نیز با همکاری ریه‌ها و کلیه‌ها به حفظ pH و غلظتهای الکترولیتی مناسب مورد نیاز برای اعمال طبیعی سلولها کمک می‌کند. خون فرآورده‌های زاید متابولیسم سلولی را به اندامهای دفع کننده انتقال می‌دهد: دی‌اکسیدکربن به ریه‌ها، بیلیروبین به کبد و فرآورده‌های نیتروژنی غیرپروتئینی به کلیه‌ها، در حیوانات خون‌گرم، خون گرمای تولید شده در اندامهای عمقی را جهت دفع به پوست و ریه‌ها انتقال می‌دهد. گویچه‌های سفید خون با میکروارگانیسمهای مهاجم مبارزه می‌کنند، موجب بروز پاسخهای ایمنی به مواد خارجی می‌شوند و التهاب ایجاد می‌نمایند. آنتی‌بادیها و اجزای سیستم کمپلمان نقش حیاتی در پاسخهای ایمنی دارند. پلاکتها و پروتئینهای انعقادی آن از خروج خون در صورت پیدایش پارگی در رگهای خونی جلوگیری می‌کنند.

پلاسما

پلاسما مایعی شفاف به رنگ زرد روشن است. رنگ زرد پلاسما از وجود بیلیروبین ناشی می‌شود. بعد از خوردن غذای چرب به رنگ شیری در می‌آید. هر دسی‌لیتر پلاسما به طور متوسط محتوی حدود ۷ گرم انواع پروتئین، ۹۰ میلی گرم گلوکز، ۲۵ میلی‌گرم فرآورده‌های زاید نیتروژنی غیرپروتئینی (اوره، اسیداوریک، کرآتینین) و ۶۰۰ میلی‌گرم لیپید (تری گلیسریدها، فسفولیپیدهاو کلسترول) است. پلاسما همچنین شامل الکترولیتهای مختلف شامل سدیم (۱۴۲ میلی‌مول در لیتر)، پتاسیم (۴ میلی‌مول در لیتر)، کلسیم (۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، فسفر (۴ میلی‌گرم در لیتر به صورت فسفاتها)، کلر (۱۰۴ میلی‌مول در لیتر)، بیکربنات (۲۴ میلی‌مول لیتر)، و مقادیر اندک از سایر مواد مانند اسیدهای آمینه، لاکتات و منیزیم است.

پروتئینهای پلاسما به طور کلی دو دستهٔ آلبومین و گلوبولینها (آلفا، بتا و گاما) را شامل می‌شوند. پروتئینهای پلاسما عبارتند از: آلبومین، سیستمهای پروتئولیتیک (سیستم کمپلمان، سیستم کینین، سیستم انعقاد خون، سیستم فیبرینولیتیک)، مهار کننده‌های پروتئازهای پلاسمایی (آلفا ـ یک آنتی‌تریپسین، آلفا ـ دو ماکرو گلوبولین، آنتی ترومبین III و غیره)، پروتئینهای حامل مهم شامل آلبومین برای انتقال اسیدهای چرب، بیلیروبین، هِم، تیروکسین، کورتیزول و داروها، آپولیپوپروتئینها (تری‌گلیسریدها، فسفولیپیدها، کلسترول)، هاپتوگلوبین (هموگلوبین ناشی از انهدام گویچه‌های سرخ)، هموپکسین (هِم ناشی از تجزیه هموگلوبین)، ترانسفرین (آهن)، سرولوپلاسمین (مس)، پره آلبومین (تیروکسین، ویتامین A)، گلوبولین ویژه انتقال ویتامین D، ترانس کورتین (کورتیزول) و ترانس کو بالامین I و II (ویتامین B_{12})، آنزیمهای مختلف شامل آمیلاز، لیپاز، فسفاتاز قلیایی و اسیدی، SGPT) ALT , (SGOT) AST , CPK, LDH) و انواع ایمونوگلوبولینها (آنتی بادیها).

هنگامی که آسیب یا عفونت بافتی منجر به التهاب موضعی می‌شود، اینترلوکین ـ یک و فاکتور نکروزتوموری از ماکروفاژهای فعال شده آزاد می‌گردند و یک پاسخ موسوم به پاسخ فاز حاد ایجاد می‌کنند که یکی از اثرات آن افزایش تولید تعدادی از پروتئینها موسوم به پروتئینهای فاز حاد شامل فاکتورهای انعقادی، اجزای سیستم کمپلمان، پروتئینهای حامل، مهار کننده‌های پروتئازها، پروتئین واکنشی C (CRP) و پروتئین آمیلویید سرمی A (SAA) است.

گویچه‌های سرخ

گویچه‌های سرخ (سلولهای قرمز خون RBC، اریتروسیتها) طبیعی دیسکهای مقعر الطرفینی به قطر حدود ۷ میکرومتر، با ضخامت ۲/۵ میکرومتر در کنار و ۱ میکرومتر در وسط، با غلظت ۵/۲ میلیون در میکرولیتر در مردان و ۴/۷ میلیون در میکرولیتر در زنان و با عمر متوسط ۱۲۰ روز در گردش خون هستند. حجم متوسط هر گویچهٔ سرخ (MCV) حدود ۸۷ میکرومتر مکعب، مقدار متوسط هموگلوبین هر گویچهٔ سرخ (MCH) حدود ۳۲ پیکوگرم و غلظت متوسط هموگلوبین گویچه‌های سرخ (MCHC) حدود ۳۴ گرم در دسی لیتر است.

عمل اصلی گویچه‌های سرخ انتقال اکسیژن

به صورت ترکیب با هموگلوبین است. اما گویچه‌های سرخ اعمال مهم دیگری نیز دارند که عبارتند از شرکت در انتقال کربن دی‌اکسیداز بافتها به ریه به علت دارا بودن آنزیم انیدراز کربنیک که دی‌اکسیدکربن را با آب ترکیب می‌کند و به صورت بیکربنات در می‌آورد، و شرکت در تنظیم pH خون به علت دارا بودن هموگلوبین که یک بافر عالی به شمار می‌رود به طوری که گویچه‌های سرخ مسئول قسمت اعظم قدرت بافری کل خون هستند.

گویچه‌های سرخ در ابتدای زندگی جنینی در کیسهٔ زرده، در سه ماههٔ وسط بارداری به طور عمده در کبد و در سه ماههٔ آخر آبستنی و بعد از تولد در مغز استخوانها ساخته می‌شوند. در ابتدا تقریباً مغز تمام استخوانها گویچهٔ سرخ تولید می‌کنند اما با زیاد شدن سن بویژه بعد از سن ۲۰ سالگی عمل تولید گویچه‌های سرخ در استخوانهای غشایی مانند مهره‌ها، جناغ، دنده‌ها و استخوان لگن متمرکز می‌شوند.

اولین سلول از دودمان گویچه‌های سرخ در مغز استخوان سلول مادر CFU - E نامیده می‌شود که به پرواریتروبلاست تبدیل می‌گردد و پس از عبور از مراحل اریتروبلاست بازوفیل، اریتروبلاست پلی‌کروماتوفیل و اریتروبلاست اورتوکروماتیک به صورت رتیکولوسیت و سرانجام گویچهٔ بالغ در می‌آید. رتیکولوسیتها و گویچه‌های سرخ بالغ به روش دیاپدز از مغز استخوان وارد جریان خون می‌شوند و رتیکولوسیتها نیز بعد از یک تا دو روز در گردش خون به صورت گویچه‌های سرخ بالغ در می‌آیند. نوع گویچهٔ سرخ موجود در جریان خون بستگی به سرعت تکثیر آنها دارد. در حال عادی تقریباً تمام گویچه‌های سرخ از نوع بالغ بوده و فقط حدود ۱ تا ۲ درصد از نوع رتیکولوسیت هستند. با زیاد شدن سرعت تکثیر گویچه‌های سرخ به تدریج تعداد رتیکولوسیتها در جریان خون بالا می‌رود و ممکن است اریتروبلاستها در جریان خون ظاهر شوند.

محرک اصلی برای تولید گویچه‌های سرخ یک هورمون گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۳۴۰۰۰ به نام اریتروپویتین است که در پاسخ به هیپوکسی بافتی به طور عمده در گلومرولها و لوله‌های کلیوی و به مقدار کم در کبد تولید و آزاد می‌شود. فقدان اریتروپویتین مثلاً در آسیب شدید کلیه‌ها یا در خارج کردن کلیه‌ها از بدن منجر به آنمی وخیم می‌گردد که فقط با تزریق این هورمون قابل درمان است. خوشبختانه امروزه اریتروپویتین توسط مهندسی ژنتیک تهیه شده است و در اختیار بیماران قرار دارد.

گویچه‌های سرخ برای تکثیر و بالغ شدن نیاز به ویتامین B_{12} (سیانوکوبالامین) و اسیدفولیک دارند. فقدان این دو ماده منجر به کاهش سنتز DNA و لذا عدم بالغ شدن هسته و تقسیم آن می‌گردد و حالتی موسوم به آنمی پرنیسیوز ایجاد می‌کند که در آن گویچه‌ها بزرگ و هسته‌دار (مگالوبلاست) و به تعداد اندک و با عمر کوتاه هستند. ویتامین B_{12} موجود در رژیم غذایی در معده با گلیکوپروتئینی مرسوم به فاکتور داخلی که توسط سلولهای جداری غدد معدی ترشح می‌شود ترکیب می‌گردد که آن را در برابر هضم توسط آنزیمهای معدی ـ روده‌ای محافظت می‌کند. این مجموعه در غشای بروسی ایلئون به رسپتور ویژه‌ای می‌چسبد و به روش پینوسیتوز جذب می‌گردد. ویتامین B_{12} پس از

جذب، در کبد ذخیره و سپس به آهستگی به مقدار مورد نیاز بافتها آزاد می‌شود. شایعترین علت ایجاد آنمی پرنیسیوز آتروفی مخاط معده است. این نوع آنمی فقط با تزریق ویتامین B_{12} قابل درمان است.

اسید فولیک در سبزیجات سبز رنگ، بعضی میوه‌ها و انواع گوشتها یافت می‌شود اما به آسانی در جریان پختن غذا از بین می‌رود و نیز جذب آن در افراد مبتلا به اختلالات جذب از لولهٔ گوارش دچار اشکال می‌شود.

هموگلوبین

هموگلوبین از هِم و گلوبین تشکیل شده است. هِم قسمت آهن دار هموگلوبین را تشکیل می‌دهد و برای ساخته شدن نیاز به ویتامین B_6 (پیریدوکسین) و آهن دارد. گلوبین از چهار زنجیر پروتئینی تشکیل می‌شود. تغییر ترکیب اسید آمینه‌ای این چهار زنجیر می‌تواند منجر به تشکیل هموگلوبینهای غیرطبیعی مانند هموگلوبین S شود که موجب بروز آنمی داسی شکل می‌گردد. هموگلوبین در افراد بالغ طبیعی از دو زنجیر آلفا و دو زنجیر بتا (هموگلوبین بالغ A) و در جنین طبیعی از دو زنجیر آلفا و دو زنجیر گاما تشکیل می‌شود (هموگلوبین جنینی F).

فقدان یا کاهش تولید این زنجیرها به علت نقایص ژنهای آلفا و بتا حالتی به نام تالاسمی ایجاد می‌کند که به دو نوع تالاسمی آلفا و تالاسمی بتا خوانده می‌شوند. درمان این حالت تزریق مکرر خون است.

اسیدهای آمینه برای تولید زنجیرهای گلوبین مورد نیازند. بنابراین، سوتغذیه می‌تواند یکی از عوامل کاهش تشکیل هموگلوبین باشد.

علاوه بر اسیدهای آمینه، آهن و پیریدوکسین، مس، نیکل و کبالت نیز به مقادیر ناچیز برای تشکیل هموگلوبین ضروری هستند.

رودهٔ باریک و بویژه دوازدهه محل جذب آهن موجود در رژیم غذایی است. کبد مقدار اندکی از یک پروتئین گیرنده و حمل کنندهٔ آهن به نام آپوترانسفرین را به داخل صفرا ترشح می‌کند. این پروتئین در روده با آهن ترکیب می‌شود و به صورت ترانسفرین در می‌آید که از طریق رسپتورهای ویژه در مخاط رودهٔ باریک جذب خون می‌شود. ترانسفرین، آهن خود را در سلولها به پروتئین گیرندهٔ آهن دیگری به نام آپوفریتین می‌دهد که پس از گرفتن آهن به صورت فریتین در سلولها رسوب می‌کند. مادهٔ دیگری که می‌تواند آهن را در سلولها ذخیره کند هموسیدرین است که ترکیب بسیار نامحلولی به شمار می‌رود. روزانه حدود ۱ میلی‌گرم آهن در مردها از بدن دفع می‌شود. دفع خون قاعدگی در زنها میزان متوسط دفع روزانهٔ آهن را به ۲ میلی‌گرم افزایش می‌دهد. برای جلوگیری از کمبود آهن دربدن باید به همین میزان آهن روزانه در روده‌ها جذب شود.

گویچه‌های سرخ پس از پایان دوران زندگی طبیعی خود که حدود ۱۲۰ روز است به طور عمده در طحال تخریب می‌شوند و هموگلوبین خود را آزاد می‌کنند. هموگلوبین بلافاصله توسط ماکروفاژها گرفته و تجزیه می‌شود. زنجیرهای پروتئینی به اسیدهای آمینه و بخش هِم به آهن و بیلیروبین تبدیل می‌گردند. بیلیروبین پس از طی چند مرحله سرانجام توسط کبد در صفرا ترشح می‌شود و اسیدهای آمینه و

آهن مجدداً در بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند.

آنمی و پلی‌سیتمی

آنمی به معنی کمبود تعداد گویچه‌های سرخ و پلی‌سیتمی به معنی افزایش تعداد گویچه‌های سرخ است. کاهش تولید یا جذب مواد مختلف از قبیل اریتروپویتین، آهن، پیریدوکسین، ویتامین B_{12}، اسیدفولیک، مس، نیکل، کبالت و اسیدهای آمینه ضروری و نیز خونریزی و افزایش تخریب گویچه‌های سرخ می‌توانند منجر به بروز آنمی شوند. پلی‌سیتمی به دو صورت اولیه و ثانویه وجود دارد. نوع ثانویه از کاهش اکسیژناسیون بافتی بر اثر کمبود اکسیژن در ارتفاعات بلند یا از اختلالات تنفسی و قلبی ناشی می‌شود. پلی‌سیتمی اولیه نوعی سرطان خون است که از یک تغییر ژنی در سلولهای مادر گویچه‌های سرخ ناشی می‌شود به طوری که این سلولها از تولید گویچه‌های سرخ باز نمی‌ایستند.

مغز استخوان

در افراد بالغ، گویچه‌های سرخ، بسیاری از گویچه‌های سفید و پلاکتها در مغز استخوان ساخته می‌شوند. در جنین، گویچه‌های سفید در کبد و طحال نیز ساخته می‌شوند و در افراد بالغ این قبیل خونسازی خارج مغز استخوانی ممکن است در بیماریهایی که در آنها مغز استخوان منهدم می‌شود به وجود آید. در کودکان، گویچه‌های خون به طور کامل در تمام مغز استخوانها ساخته می‌شوند. تا سن ۲۰ سالگی مغز استخوانهای دراز به استثنای قسمت فوقانی استخوان بازو و ران غیرفعال می‌شوند. مغز استخوان فعال موسوم به مغز استخوان قرمز و مغز استخوان غیرفعال که از چربی پر می‌شود موسوم به مغز استخوان زرد است.

مغز استخوان یکی از بزرگترین اندامها در بدن بوده و تقریباً دارای همان اندازه و وزن کبد است و در عین حال یکی از فعالترین اندامهای بدن به شمار می‌رود. در حال طبیعی حدود ۷۵ درصد مغز استخوان متعلق به سری میلوییدی مولد گویچه‌های سفید و فقط ۲۵ درصد متعلق به دودمان گویچه‌های سرخ است. با وجود این حقیقت که تعداد گویچه‌های سرخ بیش از ۵۰۰ برابر تعداد گویچه‌های سفید است، این اختلاف در مغز استخوان منعکس کنندهٔ این حقیقت است که عمر متوسط گویچه‌های سفید کوتاه ولی عمر گویچه‌های سرخ طولانی است.

مغز استخوان محتوی سلولهای ما در غیر متعهد چند ظرفیتی است که تفکیک پیدا کرده و سلولهای مادر متعهد را تشکیل می‌دهند و سلولهای مادر متعهد به نوبهٔ خود تفکیک بیشتری پیدا کرده و انواع سلولهای موجود در مغز استخوان و خون را می‌سازند. سلولهای مادر غیر متعهد چند ظرفیتی از نظر تعداد اندک هستند اما قادرند در صورت تزریق به میزبانی که مغز استخوان خودش به طور کامل منهدم شده است جایگزین آن شوند. سلولهای مادر غیرمتعهد به گروه‌های مجزای سلولهای مادر متعهد تبدیل می‌شوند که به طور جداگانه مگاکاریوسیتها، لنفوسیتها، گویچه‌های سرخ، ائوزینوفیلها و بازوفیلها را می‌سازند، درحالی‌که نوتروفیلها و مونوسیتها از یک سلول مادر متعهد مشترک به وجود می‌آیند. سلولهای مغز استخوان همچنین منشاء اوستئوکلاستها، سلولهای کوپفر کبدی، ماستوسیتها و غیره هستند.

گویچه‌های سفید خون

گویچه‌های سفید (سلولهای سفید خون WBC، لکوسیتها) که از دو سری میلویید (ساخته شده در مغز استخوان) و لنفویید (ساخته شده در بافت لنفاوی) تشکیل می‌شوند به‌طور طبیعی به تعداد ۴۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون وجود دارند. گویچه‌های سفید به دو دسته چند هسته‌ای و تک هسته‌ای تقسیم می‌شوند. لکوسیتهای چند هسته‌ای که گرانولوسیت نیز نامیده می‌شوند بسته به نوع رنگ پذیری گرانولهای موجود در سیتوپلاسمشان به سه دسته نوتروفیلها، ائوزینوفیلها و بازوفیلها تقسیم می‌شوند. گویچه‌های سفید تک هسته‌ای که به طور طبیعی در خون یافت می‌شوند لنفوسیتها با هستهٔ مدور بزرگ و سیتوپلاسم اندک و مونوسیتها با هستهٔ قلوه‌ای شکل و سیتوپلاسم فراوان بدون گرانول هستند.

نسبت درصد انواع گویچه‌های سفید در خون محیطی به طور طبیعی عبارت است از گرانولوسیتهای نوتروفیل ۷۰ـ۵۰ درصد، گرانولوسیتهای ائوزینوفیل ۴ـ۱ درصد، گرانولوسیتهای بازوفیل ۰/۴ درصد، لنفوسیتها ۴۰ـ۲۰ درصد و مونوسیتها ۸ـ۲ درصد.

گرانولوسیتهای نوتروفیل

نوتروفیلها در مغز استخوان از یک سلول مادر متعهد مشترک با مونوسیتها ساخته می‌شوند و مراحل مختلف تشکیل آنها عبارتند از: میلوبلاست، پرومیلوسیت، میلوسیت جوان، مگامیلوسیت نوتروفیل جوان، متامیلوسیت نوتروفیل نواری و نوتروفیل چند هسته‌ای. نیمه عمر متوسط نوتروفیلها در گردش خون حدود ۶ ساعت است. برای حفظ غلظت طبیعی نوتروفیلها در گردش خون حدود ۱۰۰ بیلیون نوتروفیل به طور روزانه در مغز استخوان ساخته میشود. بسیاری از نوتروفیلها توسط موادی به نام سلکتین‌ها جذب سطح آندوتلیال رگهای خونی می‌شوند و در طول آنها می‌غلطند. سپس به طور محکم به مولکولهای چسبانندهٔ نوتروفیلها از خانوادهٔ موادی به نام اینتگرین‌ها متصل می‌شوند وبه روش دیاپدز از لابه‌لای سلولهای آندوتلیال وارد بافتها می‌گردند.

تهاجم باکتریها به بدن موجب بروز پاسخ التهابی می‌شود. مغز استخوان تحریک می‌شود و تعدادعظیمی نوتروفیل تولید می‌کند. فرآورده‌های باکتریها با فاکتورهای پلاسمایی واکنش کرده و موادی تولید می‌کنند که نوتروفیلها را به سوی نواحی عفونت زده جذب می‌کنند. این روند موسوم به شیمیوتاکسی است. سایر فاکتورهای پلاسمایی روی باکتریها عمل کرده و آنها را برای نوتروفیلها خوشمزه می‌سازند. این روند موسوم به اوپسونیزاسیون است. باکتریهایی که به این ترتیب آماده شده‌اند به رسپتورهای موجود روی غشای نوتروفیلها می‌چسبند و از طریق پروتئین G موجب افزایش فعالیت حرکتی، اگزوسیتوز و فعالیت شدید تنفسی نوتروفیلها می‌شوند.

افزایش فعالیت حرکتی نوتروفیلها منجر به خورده شدن سریع باکتریها به روش آندوسیتوز (فاگوسیتوز) می‌گردد. نوتروفیلها با روند اگزوسیتوز محتویات گرانولهای خود را به داخل حفره‌های محتوی باکتریها و تا حدودی به داخل فضای میان بافتی آزاد می‌کنند (روند

دگرانولاسیون). گرانولها محتوی پروتئازهای مختلف به اضافهٔ آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریایی موسوم به دیفنسین‌ها هستند. علاوه بر آن، آنزیم NADPH اکسیداز که به غشای نوتروفیلها چسبیده است فعال می‌گردد. فعال شدن این آنزیم با افزایش شدید و ناگهانی برداشت اکسیژن و متابلیسم در نوتروفیلها (انفجار تنفسی) و تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن همراه است که تحت تأثیر آنزیم سوپراکساید دیسموناز سیتوپلاسمی با یونهای هیدروژن ترکیب شده و آب اکسیژنه تولید می‌کنند. مجموعه متابولیتهای سمی اکسیژن و آنزیمهای پروتئولیتیک گرانولها، نوتروفیلها را به صورت یک ماشین باکتری کش بسیار مؤثر در می‌آورد. نوتروفیلها همچنین محتوی آنزیم میلوپراکسیداز هستند که موجب تبدیل بویژه یون کلر به HOCL می‌شود که یک مادهٔ اکسید کننده بسیار پرقدرت است.

گرانولهای نوتروفیلها علاوه بر میلوپراکسیداز و دیفنسین‌ها محتوی یک الاستاز و دو متالوپروتئیناز و انواع پروتئازهای دیگر هستند که به انهدام باکتریهای مهاجم کمک می‌کنند. این مواد با همکاری یکدیگر یک ناحیه منهدم کننده در اطراف نوتروفیل فعال شده تشکیل می‌دهند. این ناحیه از نظر کشتن باکتریهای مهاجم بسیار کارآمد است اما در بعضی بیماریها از قبیل آرتریت روماتویید، نوتروفیلها ممکن است موجب انهدام موضعی بافت سالم اطراف شوند.

حرکات نوتروفیلها در جریان فاگوسیتوز و نیز مهاجرت آنها به محل عفونت توسط واکنش بین اکتین موجود در آنها با میوزین نوع I در سطح داخلی غشاء انجام می‌شود. نوتروفیلها همچنین مواد دیگری آزاد می‌کند که بعضی از آنها عبارتند از: ترومبوگزانها که تنگ کننده‌های رگی هستند، عوامل چسباننده پلاکتها به یکدیگر یا لکوترینهایی که نفوذپذیری رگهای خونی را افزایش می‌دهند و پروستاگلاندینهای دیگری که یک اثر ضدالتهابی متوسط دارند.

ائوزینوفیلها

ائوزینوفیلها که حدود ۴-۱ درصد گویچه‌های سفید خون را تشکیل می‌دهند در مغز استخوان ساخته می‌شوند و مراحل تشکیل آنها عبارتند از میلوبلاست، پرومیلوسیت، میلوسیت ائوزینوفیل، متامیلوسیت ائوزینوفیل و ائوزینوفیل چند هسته‌ای. ائوزینوفیلها به انگلهایی که بزرگتر از آن هستند که بتوانند توسط فاگوسیتوز خورده شوند حمله می‌کنند و آنها را منهدم می‌سازند. ائوزینوفیلها وارد بافتها می‌شوند و بویژه در مخاط مجاری تنفسی و گوارشی فراوان هستند و در این نقاط ایمنی مخاطی ایجاد می‌کنند. تعداد ائوزینوفیلها در بیماریهای انگلی و نیز در بیماران مبتلا به بیماریهای آلرژیک افزایش می‌یابد. بازوفیلها و ماستوسیتها یک فاکتور جذب کنندهٔ ائوزینوفیل آزاد می‌کنند که موجب مهاجرت ائوزینوفیلها به بافتهای دچار آلرژی می‌شود.

بازوفیلها

بازوفیلها به تعداد ناچیز در گوارش خون

وجود دارند و شبیه ماستوسیتهایی هستند که بلافاصله در خارج تعداد زیادی از مویرگها در بدن قرار گرفته‌اند. بازوفیلها در مغز استخوان ساخته می‌شوند و مراحل تشکیل آنها عبارتند از: میلوبلاست، پرومیلوسیت، میلوسیت بازوفیل، متامیلوسیت بازوفیل و بازوفیل چند هسته‌ای. بازوفیلها محتوی هیستامین، هپارین و میانجیهای التهابی دیگر هستند. بازوفیلها پس از فعال شدن توسط یک مادهٔ آزاد کنندهٔ هیستامین که از سلولهای T ترشح می‌شود هیستامین و سایر میانجیهای التهابی را از خود آزاد می‌سازند. از طرف دیگر، بازوفیلها و ماستوسیتها دارای رسپتور برای یک آنتی‌بادی از نوع IgE هستند که در واکنشهای آلرژیک دخالت دارد. هنگامی که آنتی‌ژن اختصاصی به آنتی‌بادی IgE می‌چسبد این واکنش موجب می‌شود که ماستوسیتها و بازوفیلها پاره شده و مقادیر زیادی هیستامین، برادی کینین، سروتونین، هپارین، لوکوترینهایی به نام فاکتورهای چسبانندهٔ پلاکتها به یکدیگر (PAF)، و آنزیمهای لیزوزومی موجود در گرانولهای خود را آزاد کنند که منجر به تظاهرات آلرژیک می‌گردند.

مونوسیتها و ماکروفاژها

مونوسیتها در مغز استخوان از یک سلول مادر متعهد مشترک با نوتروفیلها ساخته می‌شوند و مراحل تشکیل آنها عبارتند از: میلوبلاست، مونوبلاست، پرومونوسیت و مونوسیت. مونوسیتها از مغز استخوان وارد جریان خون شده و برای مدتی حدود ۷۲ ساعت در گردش خون باقی می‌مانند و سپس وارد بافتها شده و به صورت ماکروفاژهای بافتی در می‌آیند. به نظر می‌رسد که عمر ماکروفاژها در بافتها حدود سه ماه باشد و ماکروفاژها مجدداً به داخل گردش خون باز نمی‌گردند. ماکروفاژهای بافتی شامل سلولهای کوپفر در کبد، ماکروفاژهای حبابچه‌ای در ریه، اوستئوکلاستها در استخوان و میکروگلیا در مغز بوده و تمام آنها از گردش خون می‌آیند.

ماکروفاژها در گذشته سیستم رتیکولوآندوتلیال نامیده می‌شد اما امروزه نام سیستم ماکروفاژی بافتی به نظر مناسبتر می‌آید.

ماکروفاژها توسط لینفوکاینهای آزاد شده از لنفوسیتهای T فعال می‌شوند و سپس به همان روش نوتروفیلها باکتریها را احاطه کرده و می‌کشند، ماکروفاژها یک نقش کلیدی در ایمنی بازی می‌کنند. ماکروفاژها همچنین تا ۱۰۰ مادهٔ مختلف شامل فعال کننده‌های لنفوسیتی، پروستاگلاندینهای سرمی E و فاکتورهای پیشبرندهٔ لخته شدن خون را آزاد می‌کنند.

لنفوسیتها

بعد از تولد، تعداد اندکی از لنفوسیتها در مغز استخوان تشکیل می‌شوند اما قسمت اعظم آنها از سلولهای پیش سازی که در اصل از مغز استخوان آمده‌اند در عقده‌های لنفاوی، تیموس و طحال ساخته می‌شوند. در جریان تکامل جنین، پیش سازهای لنفوسیتها از مغز استخوان می‌آیند. سلولهایی که در تیموس ساکن می‌شوند بر اثر محیط موجود در این اندام به لنفوسیتهای مسئول ایمنی سلولی یا لنفوسیتهای T تبدیل می‌شوند. در پرندگان، سلولهای پیش سازی که

در بورس فابریسیوس (یک ساختمان لنفاوی در نزدیکی کلوآک) ساکن می‌شوند به لنفوسیتهای مسئول ایمنی هومورال یا لنفوسیتهای B تبدیل می‌گردند. در پستانداران بورس فابریسیوس وجود ندارد و عمل تبدیل به لنفوسیتهای B در معادلهای بورس یعنی در کبد جنین و بعد از تولد در مغز استخوان به انجام می‌رسد. بعد از اقامت در تیموس یا کبد، بسیاری از لنفوسیتهای T و B به عقده‌های لنفاوی در مغزاستخوان مهاجرت می‌کنند. لنفوسیتهای T و B از نظر شکل غیرقابل تشخیص از یکدیگر هستند اما توسط تکنیکهای ویژه قابل شناسایی هستند سلولهای B به سلولهای پلاسمایی (پلاسموسیتها) و سلولهای B حافظه‌ای تفکیک می‌شوند. چهار نوع سلول T شناسایی شده‌اند:

۱ـ سلولهای T کمک کننده.

۲ـ سلولهای T تضعیف کننده.

۳ـ سلولهای T سیتوتوکسیک (که سلولهای T رفکتور یا سلولهای T کشنده نیز نامیده می‌شوند).

۴ـ سلولهای T حافظه‌ای.

دو نوع سلولهای T کمک کننده وجود دارند: سلولهای کمک کنندهٔ نوع ۱ که به طور عمده با ایمنی سلولی سروکار دارند و سلولهای T کمک کنندهٔ نوع ۲ که به طور عمده در ارتباط با ایمنی هومورال با سلولهای B واکنش می‌کنند. سلولهای T تضعیف کننده نیز در تنظیم ایمنی سلولی و هومورال دخالت دارند. سلولهای T سیتوتوکسیک سایر سلولهای خارجی را منهدم می‌کنند. سلولهای T سیتوتوکسیک و تضعیف کننده روی سطح خود دارای گلیکوپروتئین CD8 هستند که توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال قابل تشخیص است و لذا این سلولها غالباً سلولهای T_8 نامیده می‌شوند. سلولهای T کمک کننده روی سطح خود گلیکوپروتئین CD4 دارند و لذا سلولهای T_4 نامیده می‌شوند.

سلولهای B و T حافظه‌ای سلولهایی هستند که در معرض یک آنتی‌ژن قرار گرفته‌اند و توسط یک برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن به سلولهای افکتور تبدیل میشوند. این سلولهای حافظه‌ای برخلاف سایر لنفوسیتها برای ماه‌ها یا حتی سالها در بدن باقی می‌مانند.

قسمت عمده پردازش پیش‌سازهای لنفوسیتی در تیموس و معادلهای بورسی و مهاجرت آنها به عقده‌های لنفاوی و سایر بافتها در جریان زندگی جنینی و نوازدی به انجام می‌رسد اما در عین حال یک تولید آهسته و مداوم لنفوسیتهای جدید از سلولهای مادر توأم با پردازش در مغز استخوان در افراد بالغ نیز وجود دارد.

فاکتورهای محرک کولونیهای گرانولوسیتی و ماکروفاژی

تولید گویچه‌های سرخ و سفید در افراد طبیعی با دقت زیاد تنظیم می‌شود و تولید گرانولوسیتها به طور سریع و شدید در عفونتها افزایش می‌یابد. تکثیر و بالغ شدن سلولهایی که از مغز استخوان وارد خون می‌شوند توسط فاکتورهای رشد یا هورمونهای گلیکوپروتئینی تنظیم می‌شود که موجب می‌گردند تا سلولهای موجود در یک یا چند دودمان سلولهای مادر متعهد تکثیر یافته و بالغ شوند. تنظیم تولید گویچه‌های سرخ توسط اریتروپویتین در قسمت

گویچه‌های سرخ شرح داده شده است. سه فاکتور دیگر نیز وجود دارند که فاکتورهای محرک کولونیها (CSF) نامیده می‌شوند. این فاکتورها که تولید سلولهای مادر متعهد را تحریک می‌کنند عبارتند از فاکتور محرک کولونیهای گرانولوسیتی ، ماکروفاژی (GM - CSF). فاکتور محرک کولونیهای گرانولوسیتی (G - CSF)، و فاکتور محرک کولونیهای ماکروفاژی (M - CSF).

سایتوکاینها

لنفوسیتها، ماکروفاژها، سلولهای آندوتلیال، نورونها، سلولهای گلیال و غیره پیکهای شیمیایی شبه هورمونی ترشح می‌کنند که روی پاسخ ایمنی تاثیر می‌گذارند. پیکهایی که توسط لنفوسیتها ترشح می‌شوند لینفوکاینها Lymphodkines نامیده می‌شوند اما چون این پیکها توسط سایر سلولها نیز ترشح می‌شوند لذا مناسبتر آن است که این پیکها سایتوکاینها Cytokines نامیده شوند. سایتوکاینهای مهمی که تاکنون شناسایی شده‌اند عبارتند از اینترلوکینهای شماره ۱ تا شمارهٔ ۱۳، فاکتور نکروز تومور، اینترفرونهای آلفا، بتا و گاما، فاکتور رشد مشتق از پلاکتها، و فاکتور فعال کنندهٔ پلاکتها.

سلولهای کشنده طبیعی

نوع سوم لنفوسیتها که در بدن یافت می‌شود سلول کشندهٔ طبیعی (سلول NK) است که گاهی لنفوسیت غیر B و غیر T نیز نامیده می‌شود. این سلولها لنفوسیتهای بزرگی هستند که ۱۵ ـ ۱۰ درصد سلولهای تک هسته‌ای موجود در گردش خون را تشکیل می‌دهند. این لنفوسیتها سلولها را بدون حساس شدن قبلی می‌کشند و سلولهایی را که دچار تغییرات بدخیم شده‌اند منهدم می‌کند و بدین وسیله از ایجاد تومورهای سرطانی جلوگیری می‌کنند. علاوه بر آن، این سلولها به ویروسها حمله می‌کنند و شواهد کنونی نشان می‌دهند که این سلولها یک خط دفاعی اول مهم در برابر عفونتهای ویروسی تشکیل می‌دهند.

پلاکتها

پلاکتها اجسام کوچک دانه‌دار به قطر ۴ ـ ۲ میکرومتر، به تعداد حدود ۳۰۰,۰۰۰ در میکرولیتر خون و با نیمه عمر حدود ۴ روز هستند. مگاکاریوسیتها یا سلولهای غول‌پیکر در مغز استخوان مولد پلاکتها هستند به این معنی که هر بار قطعه‌ای از سیتوپلاسم مگاکاریوسیتها کنده شده و به صورت پلاکت وارد جریان خون می‌شوند. حدود سه چهارم پلاکتهایی که از مغز استخوان بیرون می‌آیند در گردش خون و باقیمانده به طور عمده در طحال قرار دارند. خارج کردن طحال از بدن تعداد پلاکتهای خون را افزایش می‌دهد.

پلاکتها یک حلقه از میکروتوبولها به دور محیط خود و یک غشای پر از فرو رفتگی با یک سیستم کانالیکولی پیچیده در تماس با مایع خارج سلولی دارند. غشای آنها محتوی رسپتورهایی برای کلاژن، فیبرینوژن و فاکتور خون ویلبراند دیوارهٔ رگ است. سیتوپلاسم پلاکتها محتوی اکتین، میوزین، گلیکوژن، لیزوزومها، گرانولهای متراکم و گرانولهای آلفا است. گرانولهای متراکم محتوی مواد غیرپروتئینی از قبیل سروتونین، آدنوزین دی‌فسفات (ADP) و نوکلئوتیدهای دیگر

هستند. گرانولهای آلفا محتوی پروتئینهایی به غیر از هیدرولازهای موجود در لیزوزمها هستند. این پروتئینها عبارتند از فاکتورهای انعقادی و فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF). این فاکتور رشد ترمیم زخم را تحریک می‌کند و یک میتوژن پرقدرت برای عضلهٔ صاف رگی به شمار می‌رود.

هنگامی که دیوارهٔ رگ خونی آسیب می‌بیند پلاکتها به کلاژن آشکار شده می‌چسبند (روند چسبیدن پلاکتی) و این عمل موجب فعال شدن پلاکتها می‌گردد. ترومبین و ADP نیز می‌توانند پلاکتها را فعال کنند. پلاکتهای فعال شده شکل خود را تغییر می‌دهند، پاهای کاذب ایجاد می‌کنند، گرانولهای خود را تخلیه می‌کنند، و به سایر پلاکتها می‌چسبند (تجمع پلاکتی).

تجمع پلاکتی توسط فاکتور فعال کنندهٔ پلاکتی که یک فسفولیپید تولید شده از لیپیدهای غشا است نیز ایجاد می‌شود. رسپتور این ماده از نوع مارپیچی با هفت بار عبور از غشا است که با یک پروتئین G مزدوج شده است و آنزیم فسفولیپاز C را فعال می‌کند. دی اسیل گلسیرولی که به این ترتیب تشکیل می‌شود موجب می‌گردد که پلاکتها محتویات گرانولهای خود را تخلیه کنند. افزایش یون کلسیم سیتوپلاسمی و دی - اسیل گلیسرول، آنزیم فسفولیپاز A_2 را فعال می‌کنند که موجب آزاد شدن اسید آراشیدونیک از فسفولیپیدهای غشا می‌گردد و سپس اسید آراشیدونیک به ترومبوگزان A_2 تبدیل می‌گردد. آسپیرین موجب مهار متوسط تشکیل ترومبوگزان می‌شود و شواهدی در دست است که اگر به مقادیر کم مصرف شود می‌تواند با تغییر دادن تعادل بین ترومبوگزان و پروستاسیکلین دیوارهٔ رگ در جلوگیری از بروز انفارکتوسهای میوکاردی، آنژینهای ناپایدار، حملات ایسکمی زودگذر و سکته‌های مغزی ارزش داشته باشد.

هنگامی که تعداد پلاکتها کم است فشرده شدن لخته ناقص بوده و رگ پاره شده نمی‌تواند به خوبی منقبض گردد. سندرم بالینی حاصله (پورپورای ترومبوسیتوپنیک) توسط کبود شدن پوست به آسانی و خونریزیهای متعدد نقطه‌ای شکل زیر جلدی مشخص می‌شود. در صورتی که تعداد پلاکتها طبیعی باشد اما پلاکتها غیرطبیعی باشند نیز ممکن است پورپورای ترومباستنیک ایجاد شود. افرادی که دچار افزایش تعداد پلاکتها هستند (ترومبوسیتوز) در معرض خطر ابتلا به ترومبوز قرار دارند.

منابع:

1. Clark EA. Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. Nature. 1994; 367: 425
2. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 17th Edition. Appleton & Lange, USA. 1995; 497
3. George JN. Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. N Engl J Med.1997; 24: 27
4. Guyton AC. Hall JE. Textbook of medical physiology, 9th edition. W.B. Saunders, USA. 1996; 435 - 455
5. Jelkmann W. Erythropoietin. Physiol rev 1990; 72:449
6. Lehrer. R.I., Gantz, T.: Selsted, M.E.: Defensins. Cell. 1991; 554; 229
7. Metcalf, D.: Control of granulocytes and macrophages. Science 1991; 254: 529
8. Ogawa, M.: Differentiaion and proliferation of hemopoietic stem cells. Blood. 19 ; 81: 2844