آليات الجهاز المناعي الفطري الغير متخصص Innate or Non-Specific Immune System

و- آليات الالتهاب Inflammatory mechanisms

الالتهاب Inflammation هو استجابة مناعية طبيعية فطرية غير نوعية تقوم بها الأنسجة المتضررة Tissue Damage كرد فعل تجاه إصابة نسيج ما سواء كان بسبب هجوم الميكروبات (عوامل مايكروبية) أو التعرض للسموم والمواد الكيميائية (عوامل كيميائية) أم حدوث رض أوجرح اوالتعرض للحرارة (عوامل فيزيائية). الهدف الرئيسي للالتهاب (الوظيفة) هو تحفيز أستجابة مناعية عن طريق جذب الخلايا الدفاعية الى موقع الاختراق ، وتثبيط او تدمير الميكروبات الداخلة (الغزو الميكروبي) ، والبدء بعملية إصلاح النسيج التالف في المنطقة الالتهابية .

مراحل الالتهاب Stages of Inflammation :-

تكون الاستجابة الالتهابية على مرحلتين: المرحلة الوعائية Vascular Events، والمرحلة الخلوية Cellular events والتي تكون مترافقة مع الأحداث الوعائية اذ يحتوي السائل المترشح من الدم (سائل النتح Exudate) على عدد من الخلايا الحبيبية واللمفاوية والبلعمية، ففي البداية تتواجد الخلايا العدلة Neutrophil وفي المراحل اللاحقة الخلايا البيضاء الوحيدة Monocytes والبلعميات Macrophages .

1- الأحداث الوعائية Vascular Events

في البدء يحدث زيادة توسع وعائي موضعي أو زيادة قطر الشعيرات الدموية في موقع الالتهاب مما يؤدي إلى زيادة كمية الدم المتدفق إلى موقع الالتهاب ونتيجة لذلك يزداد نزوح البلازما من الأوعية الدموية إلى خارجها نتيجة زيادة نفاذية الأوعية التي تسمح بنفاذ المواد الدفاعية (العوامل المضادة للميكروبات antimicrobial factors وكريات الدم البيضاء التي تدمر العامل الممرض) إلى موضع الالتهاب وبذلك يصبح الدم أكثر لزوجة وهذا بدوره يؤدي إلى تباطؤ جريان الدم وركوده موضعياً. تؤدي زيادة قطر الشعيرات الدموية إلى الاحمرار وحرارة (تثبط نمو الميكروبات) مرافقة للالتهاب، أما زيادة النفوذية فتؤدي إلى التورم أو الوذمة Edema أما سبب الألم فيعود إلى تجمع السوائل مما يسبب ضغطا ميكانيكيا على الأعصاب مسببة الشعور بالألم.

2- النضحة Exudate أو وذمة Edema غنية بالخلايا البلعمية والبلازما

فالأحداث الوعائية التي تشاهد في مسار العملية الالتهابية تترافق باستجابة خلوية وتشمل ثلاثة أنواع من خلايا الدم البيضاء leukocytes وهي الحبيبية وحيدات النوى والبلاعم الكبيرة من جهة أخرى، ثم يأتي دور اللمفاويات وأخيراً الخلايا البلازمية. تحتوي النضحة الخلوية في البدء على الخلايا البيضاء العدلة وفي مرحلة لاحقة على خلايا Monocytes وMacrophages االتي تتجمع في موضع الالتهاب لتقضي على العامل الممرض بواسطة عملية البلعمة.

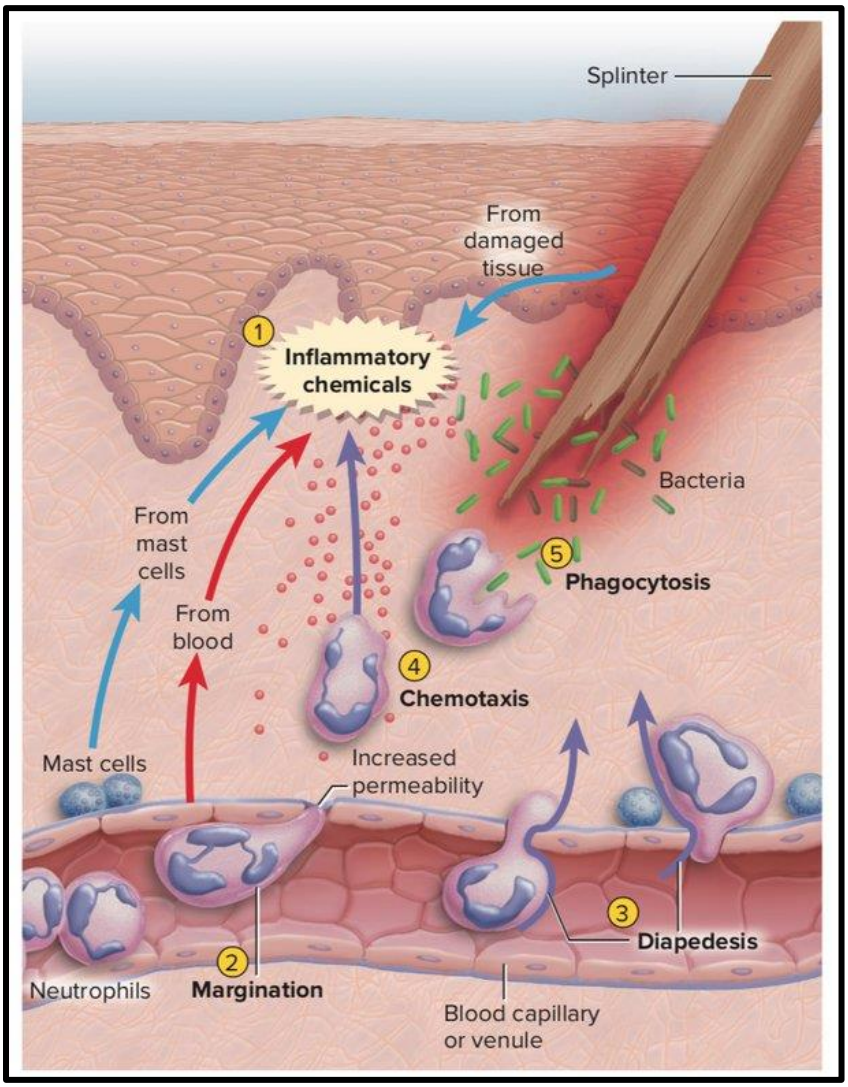
3- تكوين الليفين Fibrin Clot

كما تتضمن الأحداث الالتهابية تخثر مولد الليفين Fibrongen الموجود في بلازما الدم لتكوين الليفين Fibrin Clot الذي يكون حاجزاً لمنع انتشار الميكروبات أو المواد الغريبة عند حدود موقع الالتهاب ومن ثم يبدأ بترميم موضع الالتهاب الذي يكون في الواقع بدأ خلال مراحل الالتهاب ولكنه لا ينتهي حتى التخلص من المواد الضارة أو تعديل أثرها، ويعتمد الترميم جزئياً على النشاط النسيجي في موضع الالتهاب المشارك في الترميم فالجلد ذو قدرة كبيرة على التجديد بينما النسيج العصبي لا يملك هذه القدرة.

الاستجابة الالتهابية

بعد ان يحدث الجرح وتتحلل بعض الخلايا قد تدخل بعض اعداد البكتريا فان بقايا الخلايا التالفة ومكونات الجدار الخلوي للبكتريا هذا سيشكل بمثابة مواد جاذبة للخلايا المناعية . اول الخلايا المتفاعلة هي الخلايا البدينة Mast cells التي ستطلق الهستامين والذي بدوره سيعمل على جذب الخلايا البلعمية التي ستتغذى على البكتريا وتلتهمها وتطلق انواع السايتوكينات ومنها Chemokine التي ستجذب بقية الخلايا المناعية. كما يعمل الهستامين على توسيع الاوعية الدموية وزيادة نفاذيتها لزيادة تدفق الدم الحامل للخلايا البيضاء وتقلص خلايا البطانة الداخلية للاوعية الدموية مما يسمح بحدوث فجوات لمرور خلايا الدم البيضاء و زيادة تدفقها الى موضع الاختراق .

نتيجة الاستجابة الالتهابية يحدث تنشيط خلايا الأوعية الدموية البطانية Vascular Endothelium للشعيرات الدموية القريبة بواسطة السايتوكينات Cytokines والوسائط الالتهابية Inflammatory Mediators الاخرى المحررة والمنتجة من خلايا الانسجة المصابة في المنطقة مما يؤدي الي تحفيز التعبير عن جزيئات الالتصاق من نوع سيليكتين Selectin-type adhesion molecules على الخلايا الأوعية الدموية البطانية المنشطة، تجذب جزيئات الالتصاق هذه العدلات Neutrophil (تمتلك مستقبلات لجزيئات الالتصاق) المتجولة وتربطها بالخلايا البطانية، تعتبر العدلات هي الخلايا الأولى التي تلتصق بالبطانة الملتهبة وتتسرب إلى الأنسجة (تهاجر الى موقع الاصابة خارج الوعاء الدموي) حال وصولها الى موقع الالتهاب تقوم بابتلاع الاجسام الغريبة ومن ثم تموت تتحول الى قيح pus cells مكونة بذلك الخراج Abscess. وكذلك تصل خلايا وحيدات Monocytes والضامة Macrophages (MΦ) وحتى الحمضات Eosinophils بعد الاستجابةً للوسائط المتحررة من قبل خلايا العدلات neutrophil-released mediators أو الوسائط التي تطلقها البكتيريا والخلايا البطانية والخلايا البدينة ومنتجات الأنسجة التالفة اعتمادًا على شدة وطبيعة تلف الأنسجة.



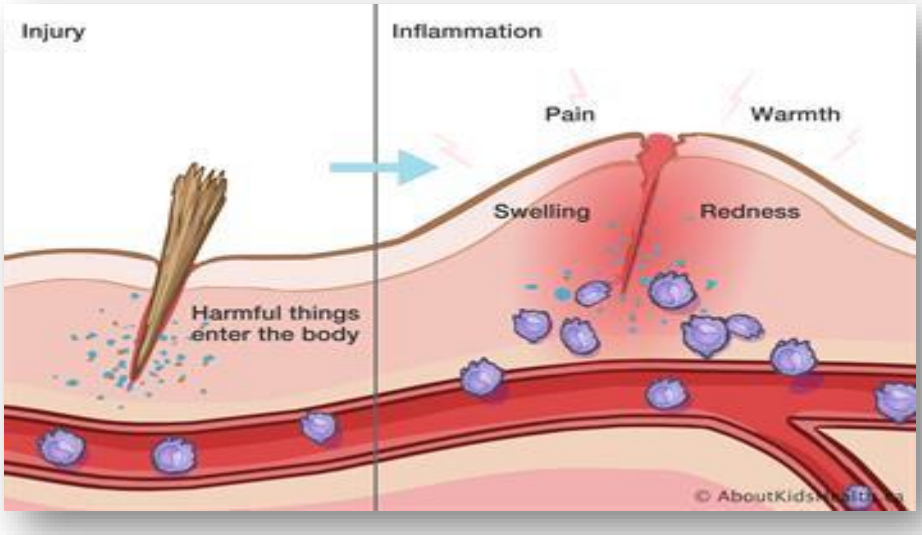
يتم إطلاق الوسائط الكيميائية في موقع الإصابة من الأنسجة التالفة والخلايا البدينة وبلازما الدم. تحفز هذه المواد هجرة العدلات Neutrophil Migration من الدم إلى الأنسجة ، وانسلال Diapedesis خلايا الدم عبر جدران الاوعية الدموية، والانجذاب الكيميائي Chemotaxis، والبلعمة Phagocytosis .

علامات الالتهاب Signs of Inflammation خمس:

1) **الاحمرار Redness:** يحدث بسبب تجمع الدم في المنطقة المصابة .
2) **الانتفاخ Swelling او التورم :** يحدث نتيجة زيادة النفاذية الناتجة من زيادة المسافات بين الخلايا المبطنة للأوعية الدموية مما يؤدي الى تسرب البلازما وتجمع السوائل وكذلك بسبب تجمع كميات كبيرة من الدم في النسيج الملتهب.
3) **ارتفاع الحرارة Heat (Temperature):** نتيجة زيادة سرعة تدفق الدم الى المنطقة المصابة.

4) **الألم Pain:** يحدث بسبب زيادة توسع الأوعية الدموية (نتيجة اطلاق الهيستامين وحامض اللاكتيك والعديد من السايتوكينات مثل الانترليوكين من مختلف انواع الكريات البيضاء العدلة والحمضةوالقعدة والخلايا الموجودة في موقع الاصابة والمشتركة في تفاعلات الالتهاب) وتهيج أطراف نهايات الأعصاب بسبب زيادة الضغط الميكانيكي عليها

5) **فقدان الوظيفة Loss of function** : يحدث بسبب تورم المنطقة المصابة وتحطم النسيج فيها.



الشكل يوضح Signs of Inflammation

ز- مكونات المصل المساعدة في المناعة غير النوعية:-

توجد في البلازما الكثير من المكونات غير النوعية التي تمتلك خواص مضادة للجراثيم وتتضمن بشكل عام : الليزوزومات Lysozymes و البروبردين Properdin والبيتالايسين Betalysin والسايتوكينات Cytokines والأضداد الطبيعية Natural Antibodies وبروتينات الطور الحاد.

1- اللايسوزيمات Lysozymes

وهي إنزيمات موجودة في أنواع كثيرة من الخلايا كما تتواجد في بعض سوائل الجسم مثل دمع العين واللعاب والبول والعرق وتعمل على تدمير جدار الخلية الجرثومية وخاصة الجراثيم الموجبة لصبغة جرام وبالتالي قتل هذه الجراثيم . ويتم إنتاجها من الجسيم الحال lysosome في الخلايا وتفرز من قبل الخلايا البيضاء للقضاء على الجراثيم أثناء عملية الابتلاع كما تفرز من خلايا الغشاء المخاطي للجهاز التنفسي الهضمي وخلايا الطحال والعقد اللمفاوية والخلايا الوحيدات Monocytes.

2- البروبردين Properdin

وهو بروتين غير متخصص موجود في البلازما ويعمل على قتل الجراثيم والفيروسات بوجود المتمم.

3- البيتا - لايسين Betalysin

يوجد في البلازما ويعمل على قتل الجراثيم عن طريق تخريب أو تحطيم جدار الجراثيم.

4- السيتوكينات Cytokines

وهي مجموعة من المركبات التي تعمل بشكل عام كمواد مضادة للجراثيم والأحياء الدقيقة الأخرى وتشمل الإنترفيرون Interferon ومجموعة الإنترلوكينات Interleukin والعوامل النخر للأورام Tumor Necrosis Factor (TNF).

- **الإنترفيرونات Interferon (IFN)** تتكون من عائلة كبيرة من البروتينات السكرية glycoproteins ذات المفعول المضاد للفيروسات وذلك بمنع تصنيع الرنا RNA الفيروسي. وتتكون هذه العائلة من ثلاثة أنواع من الإنترفيرونات وهي ألفا إنترفيرون IFN α وبيتا إنترفيرون IFN β وغاما إنترفيرون IFN γ.
- **مجموعة الإنترلوكينات Interleukin (IL)** وهي مجموعة كبيرة من المركبات التي تنتجها الخلايا المختلفة للجهاز المناعي، وأهم هذه المركبات:-
  - ❖ إنترلوكين -1 (IL-1) تنتجه الخلايا البلعمة و وحيدات النوى المنشطة، ولهذه المجموعة وظيفة تنظيمية لعمليات المناعة.
  - ❖ إنترلوكين -6 (IL-6) والتي تصنعها خلايا مختلفة من الجسم كاستجابة لإنترلوكين -1 (IL -1) .
  - ❖ إنترلوكين -8 (IL-8) وتعتبر العوامل الوسيطة (Chemokine) لآليات العمليات الالتهابية.
- **عامل النخر الورمي Tumor Necrosis Factor (TNF)** هو بروتين تصنعه الكثير من خلايا الجسم المختلفة ويعتبر الوسيط الأساس الذي تفرزه هذه الخلايا استجابة للجراثيم.

5- الأضداد الطبيعي Natural Antibodies (NAb)

وهي الأضداد الموجودة في جسم الإنسان دون تعرض مسبق للمستضد النوعي لها.

6- بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins

وهي مجموعة من البروتينات تصنع بشكل أساسي في الكبد، ويتم تحريض الكبد على تصنيعها نتيجة تضرر الأنسجة بأي سبب كان، سواء كان الضرر ناجماً عن الاصابةبمختلف أنواع الأحياء الدقيقة أو بسبب الآليات الالتهابية المختلفة، أو بسبب مؤذيات كيميائية أو فيزيائية أو حتى الأورام ويبدو أن كلاً من هذه البروتينات يلعب دوراً ما في العملية الالتهابية وأيضاً في الآلية المناعية غير النوعية .وتشمل هذه البروتينات:

❖ **ألفا- 2-الغلوبولينات الكبيرة Alpha –2-macroglobulin .**

دوره كمنظم لتحلل البروتينات خارج الخلية، وكذلك فإن alpha-2-macroglobulin يقوم بتحلل البروتين الى مكونات صغيرة ، وتسهيل هجرة الخلايا وربط السايتوكينات وعوامل النمو والبروتينات التالفة خارج الخلية، إذ تعتبر هذه الوظائف مهمة بشكل خاص في سياق وظيفة الخلايا المناعية.

❖ **ألفا 1 -أنتي تربسين Alpha-1-antitrypsin (AAT) .**

(AAT) هو بروتين ينتج من الكبد يحمي أنسجة الجسم من التلف بسبب عوامل مكافحة العدوى التي يطلقها جهاز المناعة.

❖ **البروتين المتفاعل C - Reactive Protein (CRP)**

وهو بروتين في المرحلة الحادة وينتج من الكبد ويزداد بعد إفراز الإنترلوكين 6 بواسطة الضامة Macrophage والخلايا التائية. يتمثل دوره الفسيولوجي في الارتباط بـ lysophosphatidylcholine (LPC) المعبر عنه على سطح الخلايا الميتة أو المحتضرة (وبعض أنواع البكتيريا) من أجل تنشيط النظام المتمم.

❖ **الهابتوغلوبين Haptoglobulin.**

يتم إنتاج الهابتوغلوبين في الغالب عن طريق الخلايا الكبدية ولكن أيضًا عن طريق الأنسجة الأخرى مثل الجلد والرئة والكلى. ويعمل Haptoglobulin بربط الهيموكلوبين البلازما الحر ، والذي يسمح للإنزيمات المتحللة بالوصول إلى الهيموكلوبين وفي نفس الوقت منع فقدان الحديد عبر الكلى وحماية الكلى من التلف الناتج عن الهيموكلوبين.

❖ **السيريولوبلازمين Ceruloplasmin.**

يتم إنتاج السيرولوبلازمين بشكل رئيسي في الكبد ثم يتم إفرازه في الدورة الدموية للوصول إلى الأنسجة والأعضاء الأخرى. ويحمل النحاس المعدني في جميع أنحاء الجسم. يعتبر النحاس أمرًا حيويًا للعديد من العمليات في الجسم.

❖ **مولد الليفين Fibrinogen.**

انقسام الثرومبين من الفيبرينوجين المدمج مع الاستجابة الالتهابية الحادة التي تعمل على احتواء تلف الأنسجة ووقف فقدان الدم ومنع العدوى الجرثومية. وبعد ذالك البلازمين والفيبرين وبروتينات المصفوفة الأخرى المدمجة مع الخلايا الالتهابية التي تعمل على إعادة تشكيل وإصلاح الأنسجة التالفة.