

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی شهید بهشتی

دانشجویان پزشکی ورودی بهمن ۸۷

درسنامه

علوم پایه



تیر - ۱۳۹۰

فهرست

۱ _____ فهرست

۶ _____ تهیه کنندگان

۱۰ _____ بیوشیمی مقدمات

۱۰ _____ فصل ۱: بیوشیمی و پزشکی

۱۱ _____ فصل ۲: آب و پتانسیل هیدروژن

۱۲ _____ فصل ۳: اسیدهای آمینه

۱۶ _____ فصل ۵: کربوهیدرات ها

۲۱ _____ فصل ۶: لیپیدها

۲۶ _____ فصل ۷: اسیدهای نوکلئیک

۲۸ _____ فصل ۸: آنزیم ها

۳۰ _____ فصل ۹: کوآنزیم و ویتامین

۳۳ _____ فصل ۱۰: انرژی و زیست

۳۵ _____ فصل ۱۱: متابولیسم کربوهیدرات ها

۴۱ _____ فصل ۱۲: متابولیسم اسیدهای چرب

۴۵ _____ فصل ۱۳: متابولیسم آمینواسیدها

۴۷ _____ فصل ۱۴: متابولیسم نوکلئوتیدها

۴۹ _____ فصل ۱۵: بیوسنتز RNA

۵۵ _____ فصل ۱۶: بیوسنتز پروتئین ها

۵۸ _____ فیزیولوژی مقدمات

۵۸ _____ فصل ۱: غشاء سلول و ساختار آن

۵۹ _____ فصل ۲: انتقال مواد از عرض غشاء سلول

۶۳ _____ فصل ۳: Resting Membrane Potential

- فصل ۴: پتانسیل عمل ۶۴
- فصل ۵: سیناپس و انتقال عصب - عضله ۶۶
- فصل ۶: عضله اسکلتی ۶۷
- فصل ۸: عضله صاف ۶۸

۷۱ جنین شناسی

- فصل ۱: گامتوژنز ۷۱
- فصل ۲: نخستین هفته ی تکامل جنینی ۷۳
- تخمک گذاری تا لانه گزینی ۷۳
- فصل ۳: دیسک زایای دو لایه ای ۷۶
- فصل ۴: دیسک زایای ژرمینال سه لایه ای ۷۹
- فصل ۵: دوره ی رویانی ۸۱
- فصل ۶: دوران جنینی ۸۴
- فصل ۷: پرده های جنینی و جفت ۸۶
- فصل ۸: دستگاه اسکلتی ۸۹
- فصل ۹: دستگاه ماهیچه ای ۹۲
- فصل ۱۰: حفرات بدن ۹۴
- فصل ۱۱: دستگاه قلبی عروقی ۹۶
- فصل ۱۲: دستگاه تنفسی ۱۰۲
- فصل ۱۳: دستگاه گوارش ۱۰۶
- فصل ۱۴: دستگاه ادراری - تناسلی ۱۱۳
- فصل ۱۵: سر و گردن ۱۱۶
- فصل ۱۶: گوش ۱۲۴
- فصل ۱۷: چشم ۱۲۷
- فصل ۱۸: دستگاه پوششی ۱۲۹
- فصل ۱۹: دستگاه عصبی مرکزی ۱۳۱

۱۳۴ **بافت شناسی مقدمات**

۱۳۴	فصل اول
۱۳۷	فصل دوم
۱۴۲	فصل سوم
۱۴۴	فصل چهارم
۱۴۸	فصل پنجم

۱۵۴ **ایمونولوژی مقدمات**

۱۵۴	فصل ۳: سیستم کمپلمان
-----	----------------------

۱۶۰ **دستگاه اسکلتی**

۱۶۰	بافت شناسی
۱۶۲	ایمونولوژی حساسیت ها

۱۶۶ **دستگاه تنفسی**

۱۶۶	بافت شناسی
۱۶۸	فیزیولوژی
۱۸۲	بیوشیمی

۱۸۵ **قلب**

۱۸۵	بافت شناسی
۱۸۸	بیوشیمی
۱۹۶	فیزیولوژی

۲۰۵ **انگل شناسی**

۲۰۵	مفاهیم اولیه
۲۰۶	تک یاخته ها

۲۱۳ _____ بندپایان

۲۲۲ _____ کرم ها

۲۳۵ _____ قارچ ها

۲۴۴ _____ اعصاب

۲۴۴ _____ فیزیولوژی حرکت

۲۵۱ _____ اعصاب تشکیلات مشبک

۲۵۱ _____ خواب

۲۶۰ _____ فیزیولوژی زبان

۲۶۱ _____ بیوشیمی

۲۶۵ _____ ایمنولوژی

۲۶۷ _____ پوست

۲۶۷ _____ بیوشیمی

۲۷۰ _____ کلیه و مجاری ادراری

۲۷۰ _____ ایمنولوژی

۲۷۴ _____ فیزیولوژی کلیه

۲۸۵ _____ بیوشیمی

۲۹۰ _____ گوارش

۲۹۰ _____ ایمنولوژی

۲۹۴ _____ فیزیولوژی

۳۰۷ _____ بیوشیمی

۳۱۲ _____ خون

۳۱۲ _____ ایمنولوژی

۳۱۸ **بینایی**۳۱۸ **بیوشیمی بینایی****۳۲۰** **تولید مثل**۳۲۰ **بیوشیمی**۳۲۵ **ایمونولوژی****۳۲۹** **غدد**۳۲۹ **ایمونولوژی**۳۳۱ **فیزیولوژی****۳۵۰** **ویروس شناسی**۳۵۰ **جلسه ۱**۳۵۳ **جلسه ۲**۳۵۶ **جلسه ۳**۳۵۹ **جلسه ۴**۳۶۲ **جلسه ۵**۳۶۵ **جلسه ۶**۳۶۸ **جلسه ۷**۳۷۲ **جلسه ۸**۳۷۵ **جلسه ۹**۳۷۸ **شنوایی**۳۷۸ **ایمونولوژی**

تهیه کنندگان

انگل شناسی

احسان فیروزی ← تک یاخته‌ها، بند پایان، کرم‌ها

علی سنجری مقدم ← قارچ

ویروس شناسی

شیرین سپارزاده ← تمام جلسات غیر از ۸

پوریا نسیمی ← جلسه ۸

بیوشیمی مقدمات

سید یاسر غفاری میر ← فصل‌های ۱، ۲، ۴، ۱۰، ۱۶

سهیلا موسوی فر ← فصل‌های ۳، ۸، ۹، ۱۳

سپهر روزدار ← فصل‌های ۵، ۱۱

پریسا عزیزجلالی ← فصل‌های ۶، ۱۲

نیما دوغابی مقدم ← فصل‌های ۷، ۱۴، ۱۵

فیزیولوژی مقدمات

سعید دلوچی (ادامه این جلسه در سایت قرار داده می شود)

جنین شناسی مقدمات

پریماسیف

ایمونولوژی مقدمات

سارا کاظمی‌نیا

بافت شناسی مقدمات

سارا حاجیان

دستگاه اسکلتی

هستی علی‌نژاد ← بافت شناسی

سپهر روزدار ← ایمونولوژی

دستگاه قلب

هستی علی نژاد ← بافت شناسی

سپیده کلانتری ← فیزیولوژی (فصول مربوط به دکتر الیاسی)

سعید محمد طاهری ← فیزیولوژی (فصول مربوط به دکتر فروتن)

مریم حاتم ← بیوشیمی

دستگاه تنفس

هستی علی نژاد ← بافت شناسی

مریم عابدینی پاریزی ← فیزیولوژی

آذین اسد زاده ← بیوشیمی

دستگاه اعصاب

مرتضی پیشگاهی ← فیزیولوژی (سیستم حرکتی)

هادی نادری ← فیزیولوژی (خواب ، سیستم عصبی خود مختار ، هیپوتالاموس ، لیمبیک ، حافظه)

مهدیه موسی پور ← بیوشیمی

فاطمه طالبی ← ایمونولوژی

دستگاه کلیه

ساره کیمیایی فر ← فیزیولوژی (چند صفحه آخر در سایت گذاشته می شود)

مهشید السادات انصاری ← بیوشیمی

سارا کاظمی نیا ← ایمونولوژی

دستگاه پوست

مهدیه موسی پور ← بیوشیمی

دستگاه گوارش

فرزانه سرفرازی ← فیزیولوژی

سعید محمد طاهری ← بیوشیمی (از ابتدا تا گردش روده‌ای - کبدی اسیدهای صفراوی)

مرتضی پیشگاهی ← بیوشیمی (از کتوژنز تا انتها)

فاطمه طالبی ← ایمونولوژی

دستگاه بینایی

مهدیه موسی پور ← بیوشیمی

سپهر روزدار ← ایمونولوژی (این قسمت در سایت گذاشته می شود)

دستگاه خون

پیام موسوی ← بیوشیمی (این قسمت در سایت گذاشته می شود)

مهسا عرب محمدی ← ایمونولوژی

دستگاه تولیدمثل

الهه بهرامی ← بیوشیمی

مهسا عرب محمدی ← ایمونولوژی

دستگاه غدد

شقایق رنجبر ← کلیات

پوریا نسیمی ← تالاموس ، هیپوتالاموس ، تیروئید ، پاراتیروئید

نسترن رادپور ← پانکراس ، آدرنال (این قسمت در سایت گذاشته می شود)

فاطمه طالبی ← ایمونولوژی

دستگاه شنوایی

مهسا عرب محمدی ← ایمونولوژی

بهداشت ، تغذیه ، تماس با بیمار ۱ و ۲ ، تماس با جامعه

مرتضی ابراهیمی (این قسمت در سایت گذاشته می شود)

باکتری شناسی (این قسمت در سایت گذاشته می شود)

هدی حداد ← جلسات ۱ تا ۶

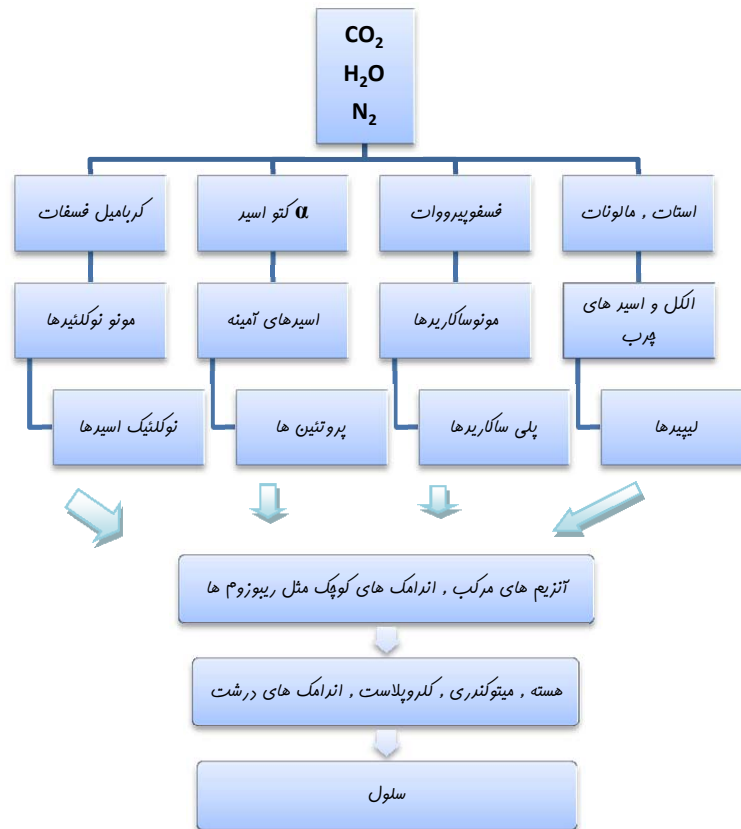
احسان فیروزی ← جلسات ۷ ، ۸ ، ۱۰ ، ۱۲ ، ۱۳ ، ۱۴

ویدا محدث ← ۹ ، ۱۱ ، ۱۵

نرگس خوش طینت ← جلسات ۱۶ تا ۲۵

بیوشیمی مقدمات

فصل ۱: بیوشیمی و پزشکی



فصل ۲: آب و پتانسیل هیدروژن

آب: قابلیت حل کردن گستره ی وسیعی از مولکول های آلی و معدنی ناشی از ساختار دو قطبی و ظرفیت استثنایی آن در ایجاد پیوندهای هیدروژنی و ثابت دی الکتریک بالای آن است.

آب یک نوکلئوفیل (هسته دوست) بسیار عالی است ، در بسیاری واکنش ها نقش واکنش گر یا محصول را دارد .

تائید اختلالات اسید و باز :

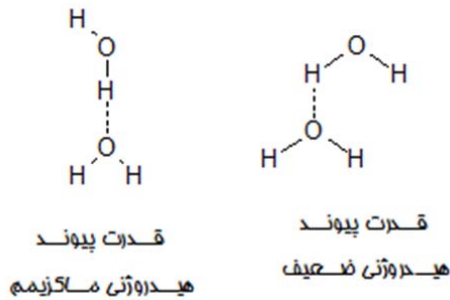
- سنجش PH خون شریانی
- سنجش CO₂ خون وریدی

آب :

- فضای درون سلولی (۴۰٪ وزن بدن)
- فضای بین سلولی (۱۵٪ وزن بدن)
- درون رگ ها و آب پلاسمایی (۵٪ وزن بدن)

هر مولکول آب ۴ پیوند هیدروژنی با چهار مولکول مجاور دارد .

پیوند (-O-H) با اتم اکسیژن پذیرنده در یک امتداد باشند ← قدرت پیوند هیدروژنی ماکزیمم
پیوند (-O-H) با اتم اکسیژن پذیرنده در یک امتداد نباشند ← قدرت پیوند هیدروژنی ضعیف



✓ پیوند هیدروژنی بسیار ضعیف تر از پیوند کووالانسی است .

✓ پیوند های هیدروژنی ← اجازه حل بسیاری از بیومولکول ها در آب را می دهد .

✓ اتم های اکسیژن آلدئید ها ، کتون ها و اسید ها ← پذیرنده ی هیدروژن

✓ الکل ها و آمین ها ← هم نقش پذیرنده و هم نقش دهنده

آمفی پاتیک: اجسامی که توأماً دارای عوامل قطبی و هیدروفوب قوی هستند و اغلب آن ها مانند اسیدهای چرب و لیپیدهای قطبی میل به تشکیل میسل را دارند .

شکل (تایپ مجدد)

PH لگاریتم منفی غلظت یون هیدروژن است . (نخستین با سورنسن اصطلاح PH را به کار برد) $PH = -\log[H^+]$

طبق نظریه برنستد - لوری ، اسیدها دهنده ی پروتون و بازها گیرنده پروتون هستند .

$$PH + POH = 14 \text{ و } [H^+][OH^-] = 10^{-14}$$



معادله هندرسن - هسلباخ رفتار اسیدهای ضعیف و بافرها را مشخص می کند .

$$PH = PKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}, \quad K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}, \quad HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

پیشگویی تعادل های پروتئینی طبق معادله هندرسن هسلباخ :

$$1. \quad PH = PKa \leftarrow [HA] = [A^-]$$

$$2. \quad \text{غلظت اسید} < \text{غلظت باز} \text{ کونژوگه} : [HA] > [A^-] \Rightarrow PH = PKa - n$$

$$3. \quad \text{غلظت اسید} > \text{غلظت باز} \text{ کونژوگه} : [HA] < [A^-] \Rightarrow PH = PKa + n$$

منحنی تیتراسیون یک اسید ضعیف : معادله هندرسون هسلباخ را در چند نسبت $\frac{[A^-]}{[HA]}$ در حد فاصل 10^3 تا 10^{-3} بررسی کنیم و مقادیر محاسبه شده PH را روی منحنی

مشخص کنیم .

شکل (تایپ مجدد)

* اکثر واکنش های داخل سلولی بافر هستند چون با آزاد سازی یا برداشت پروتون همراهند .

* متابولیسم اکسیداتیو CO₂ تولید می کند که اینورید اسید کربنیک است و در صورت بافر نشدن باعث اسیدوز شدید خواهد شد .

* به کارگیری بافرهای فسفات ، بیکربنات و پروتئین ها ← حفظ ثبات PH

* بافر شدن را زمانی با PH سنج می توان دید که یک اسید یا باز ضعیف در حال تیتراسیون باشد .

فصل ۳: اسیدهای آمینه

اسید آمینه :

- α آمینو اسید ← روی کربن دوم از قسمت کربوکسیل یک عامل کربوکسیل و عامل آمینی R وجود دارد .
- β آمینو اسید ← عامل آمینی بر روی کربن α وجود ندارد و روی سایر کربن ها وجود دارد .
- ✓ α آمینو اسید واحد ساختاری Pro می باشد .

■ تقسیم بندی اسیدهای آمینه :

۱. تغذیه :

- ضروری : آرژنین ، لوسین ، ایزولوسین ، لیزین ، متیونین ، فنیل آلانین ، تریپتوفان ، والین
- غیر ضروری : پرولین ، سرین ، گلیسین ، سیستئین .
- نیمه ضروری : آرژنین ، هیستیدین

۲. حلالیت :

- قطبی (هیدروفیل) : آرژنین ، سیستئین ، لیزین ، گلیسین
- غیر قطبی (هیدروفوب) : فنیل آلانین ، تریپتوفان ، سرین

۳. R (گروه جانبی) :

- الکل دار : دارای عامل هیدروکسیل مثل سرین ، تره اونین
- گوگرد دار : متیونین ، سیستئین ، سیستین
- اسیدی : (دارای دو عامل اسیدی و یک عامل آمینی) : اسید گلوتامیک ، آسپارتیک اسید
- بازی : (دارای دو عامل آمینی و یک عامل اسیدی) : هیستیدین ، لیزین ، آرژنین
- حلقوی : فنیل آلانین ، تیروزین
- ناچور حلقه : تریپتوفان

✓✓ به لوسین ، ایزولوسین ، والین ← شاخه دار می گویند .

■ خاصیت نوری اسیدهای آمینه :

هر اسید آمینه ای که کربن نامتقارن داشته باشد ، در نور پلاریزه می شود (همه به جز گلیسین)

✓✓ اگر عامل NH_2 روی کربن نامتقارن سمت راست مولکول باشد ← D (Dextrogyre)

اگر عامل NH_2 روی کربن نامتقارن سمت چپ مولکول باشد ← L (Levogyre)

✓✓ اگر نور را به سمت راست منحرف کنند ← راست گردان یا +

اگر نور را به سمت چپ منحرف کنند ← چپ گردان یا -

✓✓✓ Pro ها از α L آمینو اسید ساخته می شوند .

قندهای طبیعی از α L آمینو اسید ساخته می شوند . (تایپ مجدد)

✓✓✓ تعدادی از α آمینو اسیدها در ساختمان Pro شرکت نمی کنند . مثال :

- اورنی تین ، سیترولین ، اسید آرژینو سوکسینات ← سنتز اوره
- هیدروکسی لیزین ، هیدروکسی پرولین ← ساختمان کلاژن
- تیروزین ← تیروئید
- گلوتامات ← ساخت میانجی عصبی

✓✓✓ D - سرین و D - آسپاراتات در ساختمان مغز

D - آلانین و D - گلوتامات در دیواره باکتری گرم مثبت .

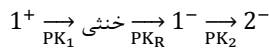
■ خاصیت آمونتری اسیدهای آمینه :

- عامل کربوکسیل ← خاصیت اسیدی
 - عامل آمینی ← خاصیت بازی
- ↔ پس بار الکتریکی متفاوت

✓ $PH > 3$ ← اسیدی (+) ✓ $PH > 9$ ← بازی (-) ✓ در محیط خنثی به صورت دو قطبی (خنثی)

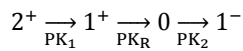
✓ PH ایزوالکتریک ← Pi ← مجموعه بارالکتریکی اسید آمینه در آن + است . (یعنی در میدان منحرف نمی شود)

■ **تیترا اسیدهای آمینه اسیدی :** اگر اسید آمینه دارای دو عامل اسیدی و یک عامل آمینی باشد ، ابتدا :



$$Pi = \frac{PK_1 + PK_2}{2}$$

■ **تیترا اسیدهای آمینه قلیایی :** اگر اسید آمینه دارای دو عامل آمینی و یک عامل اسیدی باشد (هیستیدین)



$$Pi = \frac{PK_2 + PK_R}{2}$$

فصل ۴ : ساختمان پروتئین ها و عملکرد آن ها

انواع پروتئین ها :

- ✓ ساده : فقط ترکیب اسید های آمینه
- ✓ مرکب : اسید آمینه + قست غیر پروتئینی . تقسیم بندی براساس قسمت غیر پروتئینی :
- گلیکوپروتئین ها : اتصال کووالانسی کربوهیدرات با زنجیره پلی پپتیدی مثل هورمون TSH
- لیپوپروتئین ها : لیپید + پروتئین مثل LDL
- کروموپروتئین ها : پروتئین + رنگدانه مثل هموگلوبین ، سیتوکروم
- متاپروتئین : پروتئین + فلز ، مانند فریتین (محتوی آهن) ، کربوکسی پپتیداز (روی) ، سیتوکروم اکسیداز (مس و آهن)
- فسفوپروتئین : پروتئین + اسید فسفوریک مانند کازئین شیر
- نوکلئوپروتئین : پروتئین + نوکلئیک اسید . مثل نوکلئوپروتئین های موجود در هسته سلول (اسید نوکلئیک + هیستون ها)
- ✓ تقسیم بندی پروتئین ها بر اساس نقش فیزیولوژیکی :
- آنزیم ها
- پروتئین های ناقل : هموگلوبین (نقل و انتقال اکسیژن) ، ترانسفرین (نقل و انتقال آهن)
- هورمون ها : پپتیدی ، پروتئینی
- پروتئین های ساختاری : کراتین ، کلاژن ، الاستین
- پروتئین های دفاعی : ایمونوگلوبولین ها ، فاکتورهای انعقادی
- پروتئین های انقباضی : اکتین و میوزین
- پروتئین های ذخیره ای : فریتین (ذخیره آهن)
- ✓ تقسیم بندی براساس ساختار :
- ساختمان اول : نوع اسید آمینه و ترتیب قرارگرفتن آن ها (باندهای پپتیدی و دی سولفیدی)
- ساختمان دوم : ساختمان سه بعدی منظم یک قطعه پلی پپتیدی (آلفا هیلیکس یا صفحات بتا)
- ساختمان سوم : کل ساختمان سه بعدی یک پروتئین (آلفا هیلیکس و صفحات بتا)

• **ساختمان چهارم:** پروتئین های دارای بیش از یک زنجیره

شکل صفحه ۱۸ درسنامه (تایپ مجدد)

چه عواملی سبب می شوند که پروتئین هر شکلی را در فضا نگیرد:

۱. حالت ترانس N-H و اکسیژن گروه کربونیل
۲. حول باند دوگانه (همان باند پپتیدی) چرخش وجود ندارد.
۳. اتم های C-N- (باند پپتیدی) و دو کربن آن ها در یک صفحه قرار دارند.
۴. دو کربن α در طرفین گروه پپتیدی و امکان برخورد فضایی آن ها

* زاویه (C-C) $\leftarrow \psi$ (پسی)

* زاویه (C-N) $\leftarrow \phi$ (فی)

شکل ۳ ص ۲۱ درسنامه (تایپ مجدد)

* در ساختمان دوم در ماریچ آن ها بین CO یک اسید آمینه و NH چهارمین اسید آمینه پیوند هیدروژنی برقرار است.

* ماریچ آن ها \leftarrow صفحات بتا حرارت یا کشیده شدن

* در ساختمان دوم در صفحات بتا CO و NH از پلی پپتید موازی \leftarrow پیوند هیدروژنی

* مو، پشم، ناخن، شاخ، سم، حیوانات، لاک لاک پشت $\leftarrow \alpha$ - هیلکس

* ابریشم، تار عنکبوت \leftarrow صفحات بتا

* ساختمان سوم \leftarrow شکل فضایی کامل یک زنجیره پلی پپتیدی

* پرولین یا گلايسين \leftarrow خمش زنجیره پلی پپتید

Luicin zipper: دو زنجیره منظم ماریچ آلفا با یک خمش دارای تعداد زیادی اسید آمینه لوسین

Zinc Finger: یک اتم روی (Zn^{2+}) متصل به دو تا سیستمین و دو تا هیستیدین

* انواع باند ها در یک پروتئین کروی: ۱- الکترواستاتیک ۲- هیدروژنی ۳- هیدروفوبیک ۴- دی سولفیدی

میوگلوبین: پروتئین تک رشته ای دارای یک گروه هم • نقل و انتقال اکسیژن در ماهیچه های مخطط • ذخیره اکسیژن

* حلقه پروتوپورفیرین + آهن \leftarrow هم

اتصالات مولکول آهن:

- چهار ازت پیرول
- هیستیدین F8 (اسید آمینه شماره ۸ در زنجیره F, هیستیدین است)
- آزاد برای اتصال اکسیژن

دلیل های وجود بخش گلوبین:

۱. جلوگیری از محصور شدن اکسیژن بین دو مولکول هم
۲. وجود هیستیدین E7 در ساختمان گلوبین \leftarrow کاهش میل ترکیبی CO با میوگلوبین

شکل ۱۰ ص ۲۶ درسنامه حتما اضافه شود ..

* منحنی درجه اشباع هموگلوبین برحسب فشار نسبی اکسیژن به صورت "سیگموئیدی" یا S کشیده می باشد.

فشار نسبی اکسیژن در ماهیچه \leftarrow 20 mmHg

میل میوگلوبین به آزاد کردن اکسیژن \leftarrow 5 mmHg

هموگلوبین: یک پروتئین تترامر (چهار رشته پلی پپتید). هر رشته شبیه میوگلوبین (دارای گروه هم و گلوبین)

هر مولول هموگلوبین \leftarrow چهار مولکول O_2 (نحوه اتصال: تعاونی) ترکیب

* T (Taut): دزاکسی هموگلوبین * R (Relax): اکسی هموگلوبین

آزاد سازی اکسیژن:

- فشار نسبی اکسیژن
- CO_2
- H^+
- 2,3 BPG (۲ و ۳ بیس فسفوگلیسرات)

اتصال O_2 باعث کشیده شدن هیستیدین F8 به طرف حلقه هم می شود.

فصل ۵: کربوهیدرات ها

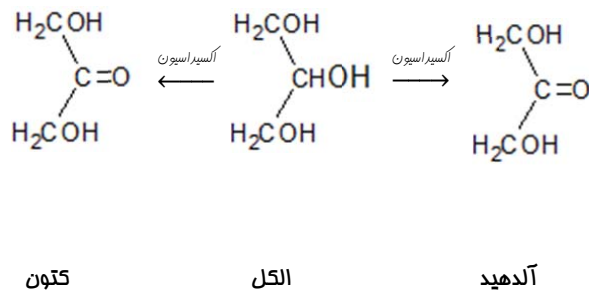
کربوهیدرات ها (گلوسیدها) موادی آلی هستند که در بدن انسان غالباً نقش انرژی زایی دارند .

طبقه بندی کربوهیدرات ها :

- منوساکارید ها
- اولیگوساکارید ها
- پلی ساکارید ها
- متفرقه

۱. **منوساکارید ها** : فرمول کلی : $C_n(H_2O)_n$ • نحوه تشکیل : اکسیداسیون یکی از عوامل الکلی در " پلی الکل " ها و تبدیل شدن آن به عامل " آلدهیدی " یا " کتوننی " • قند های ساده ای هستند که به قندهای ساده تر هیدرولیز نمی شوند .

نمونه ها :

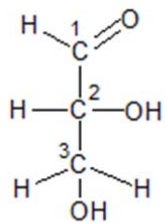


تعداد کربن	آلدوز (آلدهیدی)	کتوز (کتوننی)
۳ (تریوز)	گلیسر آلدهید (گلیسرول)	دی هیدروکسی استون
۴ (تتروز)	اریتروز	اریتروزولوز
۵ (پنتوز)	ریبوز	ریبولوز
۶ (هگزوز)	گلوکز , گالاکتوز , مانوز	فروکتوز
۷ (هپتوز)	-	سودو هپتولوز

☑ گلیسرآلدهید ، کوچکترین قند آلدهیدی در طبیعت است .

[قبل از بررسی اولیگوساکاریدها و پلی ساکاریدها ، لازم است مباحث دیگری مطرح شود که در ادامه می آیند]

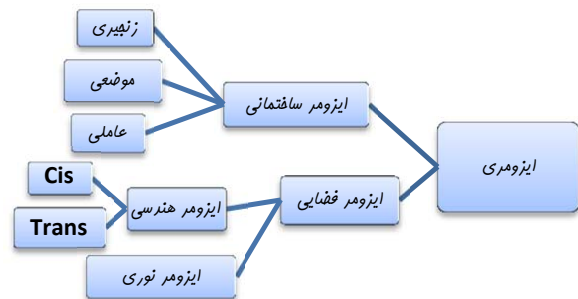
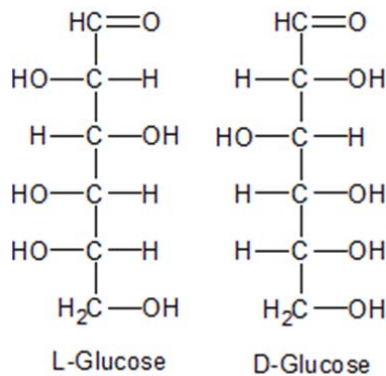
■ **کربن نامتقارن** : کربنی که ۴ ظرفیت آن به ۴ بنیان مختلف متصل می باشد . به عنوان مثال در گلیسرآلدهید کربن شماره ۲ کربن نامتقارن است .



گلیسر آلدهید

■ **ایزومری** : ایزومرها موادی هستند که فرمول بسته یکسان و فرمول ساختاری متفاوتی دارند .

تقسیم بندی درسنامه به این صورت است .



اما نوع دیگر تقسیم بندی که به نظر بهتر می آید :

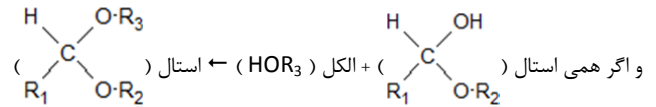
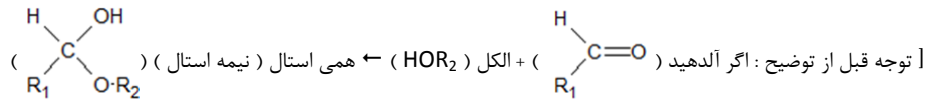
① **ایزومری D و L** (که در درسنامه تحت عنوان **ایزومری نوری آمده است**) یا **انانتیومرها** : دو مولکول در صورتی که دارای کربن نامتقارن باشند و ساختار هر کدام تصویر آینه ای دیگری باشد ، " **انانتیومر** " همدیگر نامیده می شوند . به عنوان مثال L-Glucose و D-Glucose تصویر آینه ای یکدیگرند و انانتیومر یکدیگر هستند .

تعیین L و D بودن یک منوساکارید به بیان ساده: در صورتی که عامل OH متصل به آخرین کربن نامتقارن، در سمت راست دیده شود، D و در صورتی که این عامل در سمت چپ دیده شود، L نامیده می شود. (البته این یک قراردادی است که براساس نحوه قرارگیری عامل OH متصل به کربن نامتقارن گلیسر آلدئید بنا شده یعنی قندهایی که قرارگیری OH متصل به کربن آخرین کربن نامتقارن شان مثل D - گلیسرآلدئید باشد از سری D هستند و ...)

وجود کربن نامتقارن باعث می شود که ترکیب فعالیت نوری هم داشته باشد به طوریکه اگر نور پلاریزه را به سمت راست منحرف کند، راست گردان (+) و اگر به چپ منحرف کند، چپ گردان (-) خواهد بود. جهت انحراف ربطی به L, D بودن ترکیب ندارد یعنی حالت های (+) D, (-) D, (+) L, (-) L همگی امکان پذیرند.

به مخلوطی که به میزان مساوی از ترکیبات L و D (۴ حالت امکان پذیر) داشته باشد مخلوط "راسمیک" می گویند که انحراف نور پولاریزه در آن "صفر" است.

۲) ساختمان های حلقوی پیرانوزی و فورانوزی



به همین صورت برای کتون ها و همی کتال ها داریم.

در صورتی که گروه آلدئیدی (کتونی) یک منوساکارید با گروه الکلی (-OH) آن ترکیب شود ساختمان حلقوی ایجاد می شود که نوعی همی استال (همی کتال) است. (قند های آلدئیدی ← همی استال • قند های کتونی ← همی کتال). متعاقب این واکنش و بر اساس اینکه واکنش بین عامل های کدام کربن ها باشد ۲ نوع حلقه بوجود می آید:



۱. پیرانوز (حلقه ۶ ضلعی): بیش از ۹۹٪ گلوکز موجود در محلول به این شکل است.

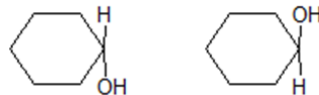


۲. فورانوز (حلقه ۵ ضلعی)

با به وجود آمدن حلقه ها، کربن شماره ۱ در گلوکز (آلدئیدی) و کربن شماره ۲ در فروکتوز (کتونی) که قبلاً نامتقارن نبود، نامتقارن می شود که از این پس کربن آنوفریک نام می گیرد. نحوه قرار گرفتن OH حول این کربن آنومری، نوع دیگری از ایزومری را به وجود می آورد که در ادامه می آید...

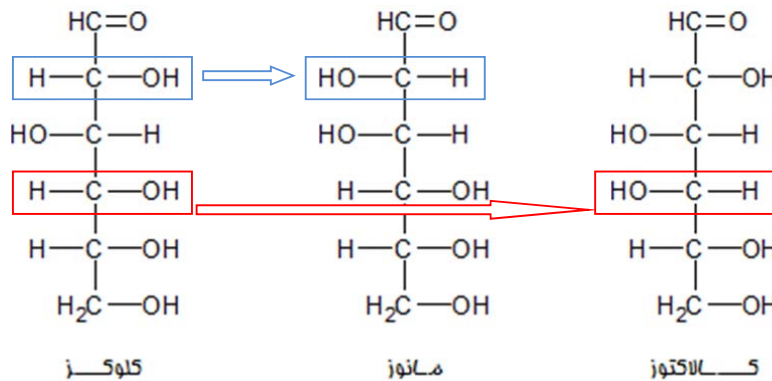
کربن آنومری گلوکز در موقعیت (۱) و فروکتوز در موقعیت (۲) قرار دارد.

۳) ایزومری α و β: بسته به این که عامل OH متصل به کربن آنومری در چه جهتی قرار بگیرد، ایزومرهای α و β ساخته می شوند. در گلوکز اگر عامل OH به سمت بالا قرار بگیرد، β (بتا) (ب اول بالا!!) و اگر به سمت پایین باشد، α است.

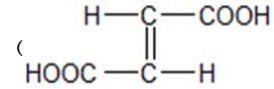


α - گلوکوپیرانوز β - گلوکوپیرانوز

۴) اپی مرها: در صورتی که تفاوت دو منوساکارید فقط در شکل قرارگیری H و OH در اطراف یک اتم کربن خاص (به جز اتم کربن آنومری (کربونیل) که تفاوت قرارگیری OH در اطراف آن منجر به ایزومری α و β می شد و آخرین کربن نامتقارن که تفاوت باعث ایزومری D و L می شد) باشد، آن دو منوساکارید، اپی مر همدیگر هستند. مانوز و گالاکتوز، اپی مرهای گلوکز هستند ولی خود مانوز و گالاکتوز اپی مر همدیگر نیستند.

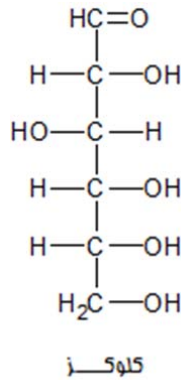


۵) ایزومری Cis و Trans (هندسی) : اگر عوامل مشترک در یک طرف پیوند دوگانه باشند Cis () و اگر عوامل مشترک در طرفین پیوند دوگانه باشند Trans نام دارد ()



۶) ایزومری آلدوز - کتوز : فرمول بسته گلوکز و فروکتوز مشابه است ، اما گلوکز در موقعیت ۱ دارای گروه آلدهیدی ، فروکتوز در موقعیت ۲ دارای گروه کتونی است . (سوال ۸)

۱۰۷ اسفند ۸۷) (تایپ مجدد ، عکس فروکتوز گذاشته شود)



واکنش های مربوط به گروه هیدروکسیل (-OH) قندها :

① تشکیل گلیکوزیدها : از ترکیب گروه هیدروکسیل متصل به کربن آنومریک یک منوساکارید با ترکیب دیگری (که در مورد آن در ادامه بحث می کنیم) " گلیکوزیدها " به وجود می آیند و پیوند ایجاد شده را پیوند گلیکوزیدی می گویند . اگر جز دیگر منوساکارید نباشد به ترکیب حاصله " آگلیکان " می گویند . در صورتی که جزء دوم گلوکز باشد ترکیب حاصل را " گلوکزید " می نامند .

☑ نحوه تشکیل پیوند های O - گلیکوزیدی و N - گلیکوزیدی :

• OH متصل به کربن آنومریک منوساکارید + OH منوساکارید یا ترکیب دیگری ← پیوند O - گلیکوزیدی

• OH متصل به کربن آنومریک منوساکارید + NH₂ (آمین) ترکیب دیگری ← پیوند N - گلیکوزیدی

☑ پیوند O - گلیکوزیدی یک استال است چرا که یک همی استال با عامل OH ترکیب شده است .

☑ تمامی گلیکوزیدهایی که به علت اثرشان بر قلب مهم اند حاوی " آگلیکون های استروئیدی " هستند .

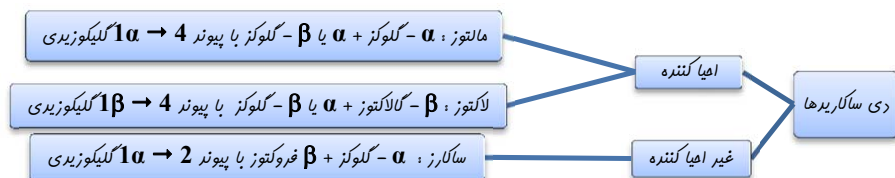
② استری شدن : گروه OH قندها به آسانی قابل استری شدن می باشند . قندها در فرآیندهای متابولیسمی به صورت استری شده با " اسید فسفریک " هستند . مثل : گلوکز ۱ فسفات ، گلوکز ۶ فسفات ، فروکتوز ۱ و ۶ دی فسفات ، فروکتوز ۶ - فسفات

■ قندهای آمینه : قندهایی که یک OH آن ها با گروه NH₂ جایگزین شده باشد . (توجه : در پیوند N - گلیکوزیدی ، NH₂ و OH با هم واکنش می دادند اما در قندهای آمینه این دو جایشان را به یکدیگر می دهند) . مهمترین قندهای آمینه : گلوکز آمین و گالاکتوز آمین .

■ قندهای دزوکسی : قندهایی که در آن ها یک اتم هیدروژن جای یکی از گروه های OH را گرفته باشد . مثل : فوکوز ، رامنوز ، دزوکسی ریبوز

۲. اولیکوساکارید ها : از هیدرولیز آن ها ۲ تا ۱۰ منوساکارید ایجاد می شود . قندهایی که از ۲ تا ۱۰ واحد منوساکارید درست شده باشند .

مهمترین الیگوساکارید ها :



☑ خاصیت احیاکنندگی به علت وجود گروه همی استال آزاد در مالتو و لاکتوز است در حالی که ساکارز این گروه را ندارد .

شکل مالتوز (تایپ مجدد)

برای تشخیص α و β بودن دی ساکاریدهای احیا کننده به جهت قرارگیری گروه همی استال آزاد توجه می کنیم . به سمت بالا باشد β (بالا بتا) و پایین باشد α است .

۳. پلی ساکاریدها : در اثر هیدرولیز بیش از ۱۰ واحد منوساکارید ایجاد می شوند ← از بیش از ۱۰ واحد منوساکارید درست شده اند .
انواع :

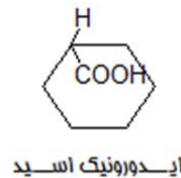
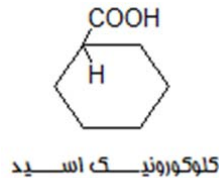
- **همو پلی ساکارید ها :** از تکرار واحدهای مشابه به وجود می آیند :
 - واحدهای تکراری ، گلوکز باشد ← نشاسته ، سلولز ، گلیکوژن
 - واحدهای تکراری ، فروکتوز باشد ← اینولین (فروکتوزان) **۸ (سوال ۱۰۷ شهریور ۸۷)**
- **هترو پلی ساکارید ها :** علاوه بر منوساکارید ها ، ترکیبات غیرقندی مثل سولفات و استات هم در آن ها به کار رفته است . **مهمترین** ← گلیکوز آمینو گلیکان ها (موکو پلی ساکاریدها)

شرح مختصر بعضی از پلی ساکارید ها :

۱. نشاسته : از آمیلوز (۲۰٪) و آمیلوپکتین (۸۰٪) تشکیل شده است .
 - a. آمیلوز ← به صورت خطی است ، n مولکول گلوکز که با پیوند های $1\alpha \rightarrow 4$ گلوکزیدی به هم متصل اند .
 - b. آمیلوپکتین ← به صورت انشعاب دار است :
 - i. قسمت خطی : n مولکول گلوکز با پیوند های $1\alpha \rightarrow 4$ گلوکزیدی
 - ii. در محل انشعاب : پیوند $1\alpha \rightarrow 6$ گلوکزیدی برقرار است .

شکل آمیلوپکتین (تایپ مجدد)

۱. از هیدرولیز ناقص نشاسته " دکسترین " به وجود می آید .
۲. **گلیکوژن** : شبیه آمیلوپکتین نشاسته است ولی منشعب تر .
گلیکوژن از آمیلوپکتین منشعب تر است .
۳. طول هر انشعاب گلیکوژن از طول هر انشعاب آمیلوپکتین " کمتر " است .
سلولز : n مولکول گلوکز که با پیوند های $1\beta \rightarrow 4$ گلیکوژیدی به هم متصل اند .
- در صورت هیدرولیز سلولز و باقی ماندن ۲ واحد گلوکزی که با پیوند $1\beta \rightarrow 4$ گلوکزیدی به هم متصل اند ، ماده ای به نام " سلوبیوز " ایجاد می شود . (مالتوز ۲ مولکول گلوکز بود که با پیوند $1\alpha \rightarrow 4$ گلوکزیدی به هم متصل بودند)
۴. **گلیکوز آمینو گلیکان ها (موکو پلی ساکارید ها) :** در ساختمان پروتئوگلیکان ها دیده می شوند (موکو پلی ساکارید + پروتئین ← پروتئوگلیکان) • معمولاً از واحد های تکراری یک قند N - استیله + { اسید گلوکورونیک یا اسید ایدورونیک } (اسیدهای اورونیک) درست شده اند .



تفاوت ساختمانی اسید گلوکورونیک با اسید ایدورونیک ←

مهمترین گلیکوز آمینو گلیکان ها (موکو پلی ساکارید ها) :

۱. هیالورانیک اسید : گلوکورونیک اسید + N - استیل گلوکز آمین
۲. کندروایتین سولفات :
 - a. گلوکورونیک اسید + N - استیل گالاکتوز آمین سولفات ← کندروایتین ۴ - سولفات و کندروایتین ۶ - سولفات
 ۳. هپارین : ایدورونیک اسید سولفات + گلوکز آمین سولفات
 ۴. کراتان سولفات I و II : گالاکتوز + N - استیل گلوکز آمین سولفات
- در ساختمان هیالورانیک اسید ، سولفات به کار نرفته است .
- در ساختمان هپارین ، هر دو جزء تشکیل دهنده ، سولفات هستند .

۴ . کربوهیدرات های متفرقه :

طبق تعریف کربوهیدرات ها این نوع مواد جزء کربوهیدرات ها محسوب می شوند اما نمی توان آن ها را در هیچ یک از ۳ دسته قبلی قرار داد . مهمترین این کربوهیدرات ها عبارتند از :

۱. N-استیل مورامیک اسید : اسید لاکتیک + N-استیل گلوکز آمین (تایپ مجدد شکل)
 از موارد اولیه سازنده ی " دیواره سلولی باکتری " هاست .
۲. N-استیل - نورامینیک اسید یا اسید سیالیک = Nana : اسید پیروویک + N-استیل مانوز آمین (سوال ۱۳۰ شهریور ۸۹) (تایپ مجدد شکل)
 در ساختمان بافت ها , گروه های خونی , گانگلیوزید ها (سوال ۱۱۳ اسفند ۸۹) و گلیکوپروتئین ها وجود دارد .
 عامل کربوکسیل آن ها , باعث ایجاد بار منفی (-) بر سطح گلبول های قرمز و سلول های سرطانی می شود.
 آنزیم نور آمینیداز که توسط ویروس آنفلوانزا تولید می شود , Nana (اسید سیالیک) را در هنگام عفونت از محل پذیرنده ی آن جدا می کند . (تایپ مجدد)

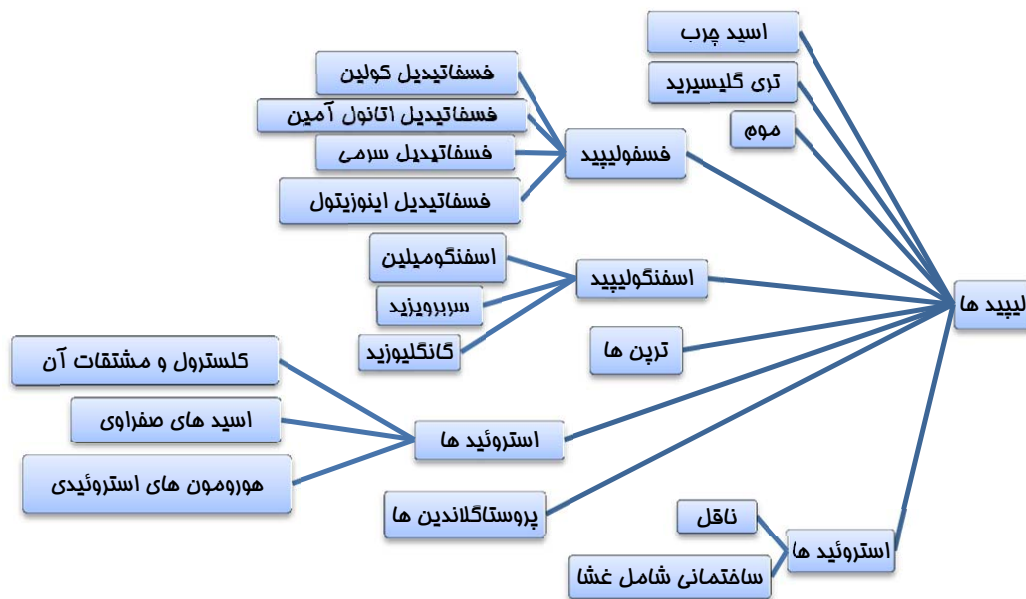
فصل ۶: لیپیدها

لیپیدها ترکیباتی اند آب گریز و محلول در حلال هایی مثل اتر، بنزن و کلرفرم اند. لیپیدها شامل چربی ها، استروئیدها و موم ها هستند.

وظایف لیپیدها:

- ✓ در بافت های زیرپوستی و اطراف اعضا به عنوان عایق حرارتی
- ✓ در اعصاب میلین دار به عنوان عایق الکتریکی
- ✓ به عنوان اجزاء مهم سلولی در غشاء سلول به شکل لیپوپروتئین
- ✓ وسیله ی دائمی برای انتقال لیپیدها و در خون در غالب لیپوپروتئین
- ✓ به عنوان اجزای مهم غذایی از نظر ویتامین های محلول در چربی و اسید های چرب ضروری جهت بیوسنتز پروستاگلاندین ها و ...

تقسیم بندی لیپیدها:



اسید چرب:

۱. بیشتر از هیدرولیز چربی ها به وجود می آیند.
۲. در طبیعت به ۲ فرم اند ← اشباع و غیر اشباع
۳. دارای یک زنجیره کربنی ($\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$) + گروه کربوکسیل اند.
۴. اسیدهای چرب غیر اشباع که دارای بیش از ۱ پیوند دوگانه اند = اسید چرب لازو (انسان و حیوان خود قادر به تولید آن ها در بدن نیستند)، این اسید های چرب برای ساخت موادی مثل پروستاگلاندین و هورمون موضعی لازم اند.
۵. اسید چرب غیر اشباع از نظر شکل ۲ دسته اند: Cis (چربی منابع غذایی ما عمدتاً Cis اند) • Trans
۶. اسید های چرب شامل دو دسته اند:

- a. اشباع شده ← هر چه طول زنجیره C طولانی تر ← نقطه ذوب ↑ و حلالیت ↓
- b. غیر اشباع ← هر چه تعداد پیوند های مضاعف ↑ ← نقطه ذوب ↓ و حلالیت ↑

۷. در اسید چرب غیر اشباع هیچگاه ۲ پیوند ۲ گانه (=) مجاور هم قرار نمی گیرند حداقل به اندازه ی یک گروه متیل (CH_2) فاصله دارند.

۸. نحوه شماره گذاری:

- a. شماره گذاری α: از سمت C عامل کربوکسیل تا CH_3 انتهایی $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{C}_\beta^3 - \text{C}_\alpha^2 - \text{C}^1\text{OOH}$
- b. شماره گذاری ω: از سمت CH_3 تا عامل کربوکسیل $\text{C}^{\omega 6}\text{OOH} - \text{C}^{\omega 5}\text{H}_2 - \text{C}^{\omega 4}\text{H} - \text{C}^{\omega 3}\text{H} - \text{C}^{\omega 2}\text{H}_2 - \text{C}^{\omega 1}\text{H}_3$

۹. طرز خواندن:

- a. Δ_x^n ← n = تعداد کربن • x = محل پیوند های دو گانه برای مثال $\Delta_{9,12}^{18}$
- b. $\text{C}_{18}:9,12$ ← $\text{C}_n:X$

۳ اسید چرب غیر اشباع مهم:

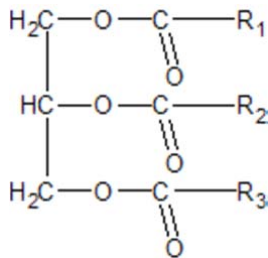
✓ اسید لینولئیک = ω_6

✓ اسید لینولنیک = ω_3

✓ اسید آراشیدونیک = ω_6

کربن که CH_3 دارد کربن ω است و اعداد ω_3 و ω_6 مربوط به مکان پیوند های دوگانه ی نزدیک به کربن ω می باشد. مثال: اسید لینولئیک، $\Delta_{9,12}^{18} \leftarrow \omega = 18 - 12 = 6$

تری اسیل گلیسرول = تری گلیسرید = چربی خنثی



۱. فراوان ترین چربی در طبیعت اند.
۲. بخش عمده ی چربی و ذخیره بافت های حیوانی و گیاهی اند و غیر قطبی * ترین چربی است.
۳. از استری شدن گلیسرول با اسید چرب حاصل می شوند (پیوند استری = عامل کربوکسیل اسید چرب + عامل OH الکی)
۴. در تری گلیسریدها نقطه ی ذوب به نوع اسید های چرب (R) ها بستگی دارد.
۵. اگر ۳ تا R نوع اسید چرب باشند = تری گلیسرید ساده در غیر این صورت مرکب است.
۶. * مونو و دی اسیل گلیسرول ها قادر به تشکیل مسیل هستند ولی تری اسیل گلیسرول ها خیر.

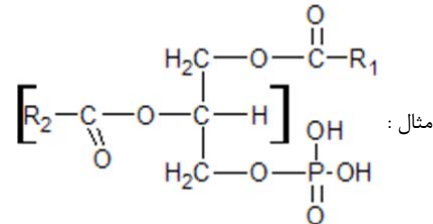
موم

اسید های چرب با تعداد ۱۰ اتم کربن به بالا وقتی با الکل های منوهیدریک که تعداد کربن های آن نیز از ۱۰ بیشتر است، استری می شوند، موم حاصل می شود.

فسفوگلیسرید (فسفو لیپید)

۱. بیشتر جزء چربی های ساختمان سلولی است از جمله در غشاء سلولی
۲. شامل ۱ هسته گلیسرول، ۲ اسید چرب و ۱ گروه فسفات اند.
۳. در گلیسرول ۳ فسفات به علت وجود ۱ کربن نامتقارن آن ها را به دو دسته O و L یا Sn تقسیم می کنند.
۴. اگر عامل OH روی کربن نامتقارن (C_2) در سمت چپ باشد گلیسرول فسفات ما Sn یا L می باشد.

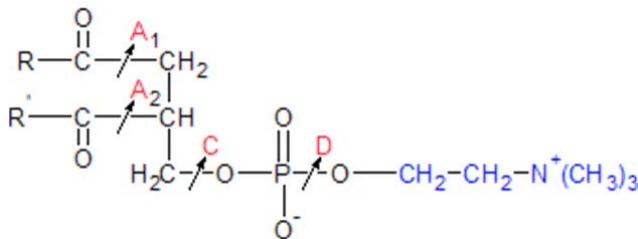
اسید ال - فسفاتیدیک یا ۳ - Sn - اسید فسفاتیدیک



۴. فراوان ترین مشتقات آن: فسفاتیدیل کولین یا لستین • فسفاتیدیل اتانل آمین یا سفالین

فسفاتیدیل کولین: در ساختار آن به گروه فسفات کولین متصل شده است.

* در ساختار سورفاکتانت در ریه نقش دارد (دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین)



نکته:

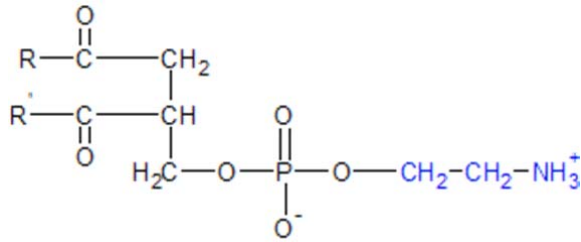
✓ لیزو فسفو گلیسرید ← ماده ی واسطه ی متابولیسم فسفوگلیسرید هاست. در غلظت ↑ سمی است و مخرب دیواره ی سلولی

✓ لیزو فسفو گلیسرید + اسید چرب → فسفولیپاز فسفولیپاز

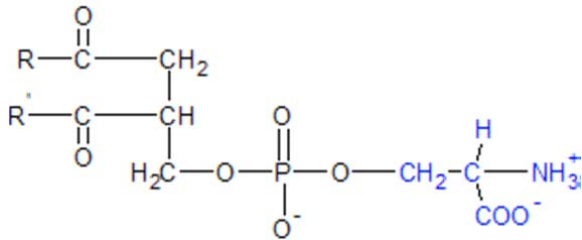
✓ فسفولیپاز:

- A1 ← قطع پیوند بین اسید چرب و C شماره یک گلیسرول
- A2 ← قطع پیوند بین اسید چرب و C شماره دو گلیسرول
- C ← قطع پیوند استری بین اسید فسفریک و کربن ۳ گلیسرول
- D ← هیدرولیز بین باز ازت دار و اسید فسفریک

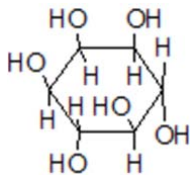
فسفاتیدیل اتانل آمین = سفالین ← فراوان در مغز و سلول عصبی



فسفاتیدیل سرین: به گروه فسفات عامل سرین متصل است.



فسفاتیدیل اینوزیتول: به گروه فسفات گروه اینوزیتول (الکل است) متصل است.

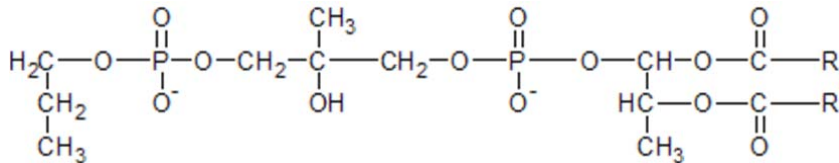


فسفاتیدیل اینوزیتول در تمام بافت ها وجود دارد. اینوزیتول در فسفاتیدیل اینوزیتول به شکل ایزومر فضایی آن یعنی میواینوزیتول است ←

فسفاتیدیل اینوزیتول ← [دی اسیل گلیسرول + اینوزیتول تری فسفات] ← به عنوان یک پیک ثانویه یا پیام داخلی عمل می کنند. اگونیست مناسب هورمونی

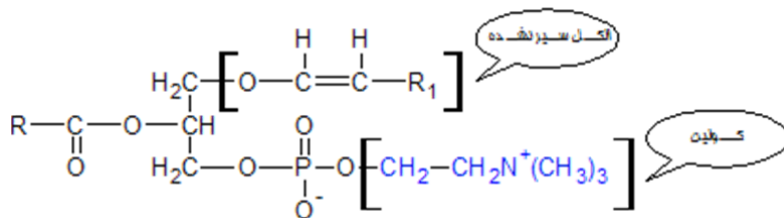
دی فسفاتیدیل گلیسرول = کاردیولیپین

- از سه گلیسرول و ۲ گروه فسفات تشکیل شده
- به وفور در غشاء داخلی میتوکندری است.



پلاسمولوزن ها:

- ✓ اگر در اسید فسفاتیدیک به جای اسید چرب، آلدئید چرب بگذاریم ← پلاسمولوزن تولید می شود.
- ✓ در ساختمانش ۱ الکل اشباع نشده است که با پیوند اتری به کربن ۱ گلیسرول وصل شده.
- ✓ باز ازت دار در ساختمانش ← ۱. کولین، ۲. سرین یا ۳. اغلب اتانل آمین است.



اسفنگولیپید:

- در ساختمانشان یک آمین الکل اشباع شده به نام اسفنگوزین یا دهیدرو اسفنگوزین دارند.

۲. از مواد سازنده ی غشاء سلولی اند و به وفور در مغز و بافت عصبی اند و به ندرت در سلول چربی اند .

۳. اسفنگوزین + اسید چرب = سرآمید (یک نوع چربی است * و صابونی می شود)

زیر مجموعه های اسفنگولیپید :

✓ اسفنگومیلین : ترکیب یک سرآمید + گروه قطبی فسفوریل کولین • به وفور در سلول های حیوانی و گیاهی و هم در بافت عصب و خون یافت می شود . این ترکیب دارای ۱ پیوند استری و ۱ پیوند آمیدی است .

✓ گلیکولیپید خنثی = سربروزید : سرآمید + قند ساده (که فاقد بار الکتریکی است)

- قندشان مونوساکاریدی است که با پیوند گلیکوزیدی به OH سرآمید متصل است .
- برحسب قندشان :

▪ گالاکتوز سربروزید : در بافت مغزی و عصبی

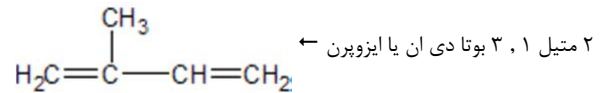
▪ گلوکز سربروزید : به مقدار کم در بافت های دیگر است .

✓ گلیکولیپید های اسیدی = گانگلیوزید ها :

- سرآمید + یک دی ساکارید (معمولا ترکیب گلوکز و گالاکتوز) + یک یا چند واحد اسید سیالیک یا NANA یا نورامیک اسید
- در ماده خاکستری مغز فراوان است.
- فرق گانگلیوزید ها در تعداد و موقعیت نسبی مولکول های قند هگزوز و اسید سیالیک
- در انتقال امواج عصبی نقش ویژه دارند .

ترپن ها

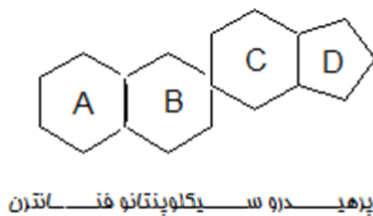
مجموعه ای اند از واحدهای کربنی به نام ایزوپرن که از مشتقات بوتان اند .



شامل :

- ✓ منوترپن : ۲ واحد ایزوپرن است مانند رزانیول کافمر لیمونن
- ✓ دی ترپن : ۴ واحد ایزوپرن است مانند متیول که از رنگدانه های کلروفیلی است .
- ✓ تری ترپن : ۶ واحد ایزوپرن است مانند اسکوالن ← ماده مهم در سنتز کلسترول
- ✓ تترا ترپن : ۸ واحد ایزوپرن است مانند کارتیوئید ← یکی از مهم ترین کارتینوئید ها
- ✓ بتاکاروتن : پیش ساز ویتامین A
- ✓ کوآنزیم Q یا اپی کینون ← یک عامل انتقال دهنده هیدروژن در زنجیره انتقال e .

استروئید ها



۱. مشتقاتی از پرهیدرو سیکلپنتانو فنانترن هستند .
۲. لیپید حلقوی اند .
۳. مهمترین شان گروه کلسترول هاست .

a. کلسترول

b. کوپروسترول ← فرم احیا شده کلسترول در روده

c. ارگوسترول = پروویتامین D :

i. دارای ۲۸ کربن است .

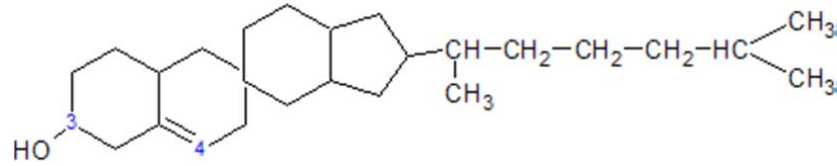
ii. در مقایسه با کلسترول ← ۱ متیل اضافی روی کربن ۲۴ و یک پیوند مضاعف بین ۲۲ و ۲۳ و یکی بین ۷ و ۸

کلسترول

- ✓ یک پرو... (تایپ مجدد) با ۱ زنجیره ۸ کربنی جانبی + ۱ گروه OH روی C شماره ۳ و یک پیوند ۲ گانه (=) بین کربن ۵ و ۶
- ✓ کلاً ۲۷ کربنه است .
- ✓ در تمام انواع چربی های حیوانی و صفرا موجود است .

✓ دو سوم کلسترول خون به شکل استریفیه اند با یک اسید چرب غیر اشباع و بقیه به صورت آزاد .

✓ وقتی بین کربن ۵ و ۶ یک پیوند ساده برقرار شود به جای پیوند ۲ گانه و به C₅ یک H اضافه شود ← کوپروسترول



فصل ۷: اسیدهای نوکلئیک

نوکلئوتیدها تشکیل بخشی از کوآنزیمها را مانند FAD , NAD^+ , $NADP^+$, کوآنزیم A و S – آدنوزین متیونین را می دهند. میزان ADP سرعت فسفریلاسیون اکسیداتیو را در میتوکندری تنظیم می کند. نوکلئوتیدهای ویژه به عنوان تنظیم کننده های آلوستریک فعالیت آنزیمها عمل می نمایند. CAMP و CGMP نیز پیک ثانویه اند. آدنین و گوانین، پورینی بوده و اوراسیل (فقط در RNA)، سیتوزین و تیمین (فقط در DNA) پیریمیدینی هستند. کافئین یا ۱، ۳، ۷ تری متیل گزانتین و تئوبرومین یا ۳، ۷ دی متیل گزانتین ترکیبات پورین دار گیاهی هستند. تئوفیلین یا ۱، ۳ دی متیل گزانتین در چای موجود است که سبب تشدید اثر اپی نفرین می شود. بازهای پورینی و پیریمیدینی در آب غیر محلولند و نور فرابنفش را جذب می کنند.

قندهای موجود در DNA و RNA به شکل فورانوز و از نوع بتا می باشند. پیوند بین قند پنج کربنه و باز نیتروژن دار از نوع β -گلیکوزیدی است. آدنوزین در پستانداران به صورت هورمون محلی عمل می کند و دارای اثر فیزیولوژیک است مثل باز نمودن عروق خونی، انقباض عضلات صاف، آزاد شدن ناقل عصبی و متابولیسم چربی ها، تنظیم ضربان قلب و تنظیم خواب (در بیداری سطح آدنوزین خارج سلولی افزایش و این موجب خواب آلودگی می شود و در خواب برعکس) نوکلئوتیدها از استری شدن نوکلئوزیدها با اسید فسفریک به دست می آیند. در غالب موارد کربن شماره ۵ پنتوز است.

ریبونوکلئوتیدها: آدنیلک (AMP)، گوانیلک (GMP)، اوریدیلک (UMP)، سیتیدیلک (CMP)

دزوکسی ریبونوکلئوتیدها: دزوکسی آدنیلک (dAMP)، دزوکسی گوانیلک (dGMP) و دزوکسی تیمیدیلک (dTMP)

علاوه بر نوکلئوزیدهای ۵' – فسفات، نوکلئوتیدهای دیگری هم یافت می شوند که نقش مهمی دارند مانند نوکلئوزیدهای ۲'، ۳' – فسفات حلقوی و نوکلئوزیدهای ۳' – فسفات که از مواد واسطه ای هیدرولیز انواع RNA می باشند.

نوکلئوتیدها در DNA و RNA توسط گروه فسفات به طور کووالانسی به یکدیگر اتصال دارند به طوریکه گروه هیدروکسیل ۵' یک واحد نوکلئوتید توسط پیوند فسفو دی استر متصل است به گروه هیدروکسیل نوکلئوتید بعدی. اسکلت ساختمانی RNA و DNA آب دوست است. تمامی پیوندهای فسفو دی استر در طول زنجیر دارای جهت یکسان هستند. این جهت دار بودن علاوه بر این اصل که روند سنتز از جهت ۵' به ۳' است منجر به این قرارداد شد که ردیف نوکلئوتیدها از جهت ۵' به ۳' خوانده شوند. برای مثال ردیف AUG به صورت (۳') AUG (۵') است. هنگامیکه P در طرف چپ نوکلئوزید قرار گیرد، فسفات به وضعیت ۵' استریفیه شده و اگر در طرف راست قرار گیرد فسفات به وضعیت ۳' استریفیه شده. پس PA، آدنوزین ۵' فسفات است و AP، آدنوزین ۳' فسفات است. آرایش دو زنجیری DNA خلاف جهت یکدیگر، یعنی یکی از ۵' به ۳' و دیگری از ۳' به ۵' است. A توسط دو پیوند هیدروژنی به T و G با سه پیوند هیدروژنی به C متصل است. گردش زنجیره ی دوگانه ی DNA در حول محور فرضی موجب پیدایش دو شیار با اندازه های متفاوت در قسمت خارجی ماریج می شود. شیار بزرگ را شیار اصلی و شیار کوچک را شیار فرعی می نامند. پروتئین های متصل شونده به DNA می توانند ردیف های بازی موجود در DNA دوتایی را خوانده و به هر یک از شیارهای اصلی یا فرعی متصل شوند، این نوع DNA را B-DNA می نامند. آب زدایی B-DNA منجر به پیدایش A-DNA می شود که پهن تر و کوتاه تر بوده و موقعیت بازهای مکمل آن طبیعی نیست. گونه ای دیگر Z-DNA است که باریکتر و بلند تر از B-DNA است و چپگرد بوده (برخلاف دوتای قبلی) و گروه های فسفات آن به شکل شکسته و زیگزاگ است. A-DNA در سلول موجود نیست ولی توالی های کوتاهی از Z-DNA هم در پروکاریوت ها و هم در یوکاریوت ها وجود دارد. هیدرولیز ملایم DNA سبب آزاد شدن تمام بازهای پورین می شود (فقط!)، DNA حاصل را آپورینیک اسید می نامند. نوکلئازها در روده ی حیوانات DNA و RNA را با شکستن پیوند فسفو دی استر هیدرولیز می کنند. آنزیمی را که سبب هیدرولیز اولین یا آخرین نوکلئوتید موجود در رشته ی پلی نوکلئوتیدی می شود، آگزونوکلئاز می نامند. گروه دیگری از آنزیمها به نام آندونوکلئاز قادرند پیوند های بین دو نوکلئوتید میانی رشته ی پلی نوکلئوتیدی را هیدرولیز کنند. آن ها پیوند بین P و کربن ۳ یا ۴ را هیدرولیز می کنند. اندونوکلئازهای محدود کننده که از باکتری ها جدا می شوند در ژنتیک کاربرد دارند.

جدا شدن دو رشته ی DNA از هم را تقلیب DNA نامند که توسط تغییر دما یا تغییر PH ایجاد می شود. درجه ی ذوب DNA (t_m) به دمایی گویند که در آن نصف ماریج دوگانه از بین برود. هر چه مقدار C و G در DNA بیشتر باشد t_m بالاتر است. (به دلیل وجود ۳ پیوند هیدروژنی)

تک رشته های DNA نور فرابنفش بیشتری را جذب می کنند (با ترسیم نمودار میزان جذب و تغییر دما، t_m به دست می آید)

ساختمان اول DNA مربوط است به دریف خطی نوکلئوتیدها، ساختمان دوم شکل ساختمان به هم تاب خورده شده ی ماریج دوتایی است، ساختمان سوم مربوط است به ترتیب سه بعدی ماریج دوتایی در عدم حضور پروتئین های متصل شونده و ساختمان چهارم مربوط به شکل تاخوردگی کمپلکس DNA – پروتئین است.

ابریج مثبت DNA در استحکام آن نقش دارد و ابریج منفی (چپگرد) در اتصال پروتئینها به آن.

تبدیل حالت های ابریج و ساده به یکدیگر توسط آنزیم توپوایزومراز انجام می گیرد. توپوایزومراز I موجب آرمیده شدن یک پیچ و توپوایزومراز II موجب آرمیده شدن دو پیچ می شود. جهت ایجاد ابریج نیاز به ATP دارند. Nalidixic Acid می تواند فعالیت توپوایزومراز II را منع کند. برای بسته بندی DNA پروتئین های هیستون که بار مثبت داشته و دارای اسیدهای آمینه لیزین و آرژنین هستند به آن متصل شده و به بارهای منفی فسفات می چسبند (چهار نوع هیستون H_1 , H_2A , H_2B , H_3 و H_4). نوع پنجم هیستون یعنی H_1 ، نوکلئوزومها را به سمت هم می کشد و به پیچ خوردگی کمک می کند.

RNA اصولاً تک رشته ای است ولی گاهی روی خود تا می خورد و ساختاری شبیه به DNA دورشته ای می سازد. در یوکاریوتها هر mRNA حاوی اطلاعات سنتزیک پلی پپتید است ولی در پروکاریوتها می تواند متعلق به چند پلی پپتید باشد که اولی را مونوسیترونیک و دومی را پلی سیترونیک می نامند. انتهای ۵' مولکول mRNA در یوکاریوتها

توسط 7- متیل گوانوزین تری فسفات پوشیده می شود که به حفظ مولکول و شناسایی آن کمک می کند. سر 3' - هیدروکسی نیز به پلیمری از اجزای آدنیلات متصل است. به پیش سازهای پردازش نشده ی mRNA که در هسته قرار دارند. RNA هتروژن هسته ای (hnRNA) می گویند.

tRNA علاوه بر مهار باز معمول حاوی دی هیدرواوراسیل (D)، ریبوتیمیدین (T)، پسونداورایدن (Ψ) و متیل آدنین می باشد. ساختار برگ شبدری دارد و قسمت هایی از آن که پیوند هیدروژنی دارد، ساقه نامیده می شود و قسمت فاقد پیوند هیدروژنی حلقه نام دارد. تمام مولکول های tRNA دارای ردیف بازهای A-C-C در انتهای 3' یا انتهای قبول کننده ای آمینواسید خود هستند. ساختمان سوم tRNA، L شکل است. ریبوزوم دو بخش دارد. بخش 60s حاوی RNA های ریبوزومی 5s، 5.8s، 28s می باشد و زیر واحد 40s حاوی RNA های 18s می باشد. در پروکاریوت ها دو زیر واحد 30s و 50s داریم. RNA ی کوچک هسته ای را به صورت snRNA و RNA ی کوچک سیتوپلاسمی را به صورت scrRNA نشان می دهند. اینها با پروتئین ها ترکیب شده و ریبونوکلئوپروتئین (snRNPs) را تشکیل می دهند.

فصل ۸: آنزیم ها

■ بعضی از نکات بارز آنزیم ها :

- ساختار پروتئینی (مقدار کمی RNA می باشند) • بخش دیگری هم غیر Pro به نام کوفاکتور یا کوآنزیم دارند • کاتالیزر واکنش اند .
✓ کوفاکتور ← مواد معدنی (Zn^{2+}) ✓ کوآنزیم ← مواد آلی + ویتامین های محلول در آب ← اگر محکم وصل باشند گروه پروستتیک نامیده می شوند .
هالوآنزیم ها (آنزیم مرکب) ← آپوآنزیم + کوفاکتور یا کوآنزیم

■ اندازه گیری فعالیت آنزیم :

- اندازه گیری محصول بعد از زمانی مشخص
 - اندازه گیری سوبسترای باقی مانده بعد از زمانی مشخص
- ✓ واحد آن Kat است : یعنی مقدار آنزیمی که بتواند ۱ سوبسترا را در ۲۵ درجه در ۱ دقیقه به محصول تبدیل کند .

■ عواملی که در اندازه گیری فعالیت موثرند :

- غلظت سوبسترا : $S \uparrow \rightarrow P \uparrow$
- غلظت E : البته به میزان سوبسترا هم بستگی دارد . $E \uparrow \rightarrow P \uparrow$
- دما : هر 10° دما ، محصول را ۲ برابر می کند . در دمای Optimum بیشترین فعالیت را دارند و بیشتر دنا توره می شوند .
- PH : هر آنزیم خاص خود را دارد .

■ معادله ی میکائلیس و منتون :

$$V = \frac{V_{\max} \times [S]}{K_m + [S]}$$

■ معادله ی لینیور و برگ :

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{\max}} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

K_m : غلظت تقریبی سوبسترا داخل سلول حدود K_m است و اگر یک آنزیم چند سوبسترا داشته باشد آنکه K_m کمتری دارد میل ترکیبی S با E بیشتر می باشد .

■ مهار کننده ی آنزیم ها :

- قابل بازگشت : الف) رقابتی (ب) غیر رقابتی
- غیر قابل برگشت : از معادله ی میکائلیس و منتون مطابقت نمی کنند . مثل : دی ایزوپروپیل فسفولوتوریدات (DIPF)



قابل بازگشت رقابتی : اینها با [S] شباهت دارند . (شکل های اینجا کشیده شود تایپ مجدد) .

مثال : آن هایی که شبیه سوکسینات هستند و مهار سوکسینات و هیدروژناز را دارند : Malonate , Oxalate , Oxaloacetate , Pyrophosphate

قابل بازگشت غیر رقابتی : باعث تغییر شکل آنزیم می شوند . در این ها هیچ گاه به V_{\max} نمی رسیم .

$$E_T = [ES] + [EI] + [ESI] + [E]$$

مثال : AMP به عنوان غیررقابتی عمل می کند ← D - فروکتوز ۱ و ۶ بیس فسفات + $H_2O \xrightarrow{\text{فروکتوز بیس فسفاتاز}} D - \text{فروکتوز} - ۶ - \text{فسفات} + P_i$

■ کنترل فعالیت آنزیم ها :

- در سطح ژن
- کنترل با شرکت پیوند کوالان . مثلاً :
- پروتئین کیناز غیر فعال (b) ← a (فعال) ← a فسفوریلاز کیناز ← a گلیکوژن فسفوریلاز ← گلیکوژن ← گلوکز
معمولاً با ترشح هورمون شروع می شوند و هر آنزیم سوبسترای شده و فرم فعال فرآورده می شود .
- پروآنزیم ها (زیموژن) : غیرفعال سنتز می شوند و موقع نیاز فعال می شوند . مثل : کیموتریپسینوژن ← کیموتریپسین ، پروترومبین ← ترومبین

۴. آلوستریک ها : دارای یک یا چند جایگاه دیگر برای مولکول های تنظیم کننده هستند . این ها یا فعال کننده یا غیر فعال کننده ی آنزیم هستند . سوبسترا باعث می شود از فرم Relax به فرم Taut (فعال) تبدیل شود . از میکائلیس و منتون مطابقت نمی کند .
مثال : هر منحنی که به شکل سیگموئیدی باشد . زیرا زیر واحد ها با هم مرتبط هستند و فعال یا غیرفعال شدن یکی بر سایرین اثر دارد .
۵. - Feedback : در واکنش های چند مرحله ای و آنزیم اول معمولاً آلوستریک می باشد .
۶. ایزوآنزیم ها : اشکال متفاوت یک آنزیم ، سوبسترای مشترکی دارند . از لحاظ ساختمانی متفاوتند .
مثال ۱ : لاکتات دهیدروژناز : ۴ زیر واحد دارد و ۲ نوع زنجیره M و H آن ها LDH هم می گویند .
۱. HHHH ← بیشتر در قلب و چون هوای است از طرف لاکتات به پیرووات .
 ۲. HHHM
 ۳. HHMM
 ۴. HMMM
 ۵. MMMM ← در عضله و از طرف پیرووات به لاکتات .
- * این ها از نظر V_{max} و K_m متفاوتند .
- * $LDH_{1,2}$ ← در سگته قلبی ↑ * LDH_3 ← در عوارض کبدی
- مثال ۲ : آنزیم هگزوکیناز :
- * هگزوکیناز I , II , III توسط محصول کنترل می شوند در بیشتر بافت ها یافت می شوند . میل ترکیبی زیادی با گلوکز دارند .
این ها زمانی که گلوکز خون پایین هم باشد آن را به گلوکز ۶ فسفات تبدیل می کنند .
- * هگزوکیناز III ← وابسته به غلظت سوبسترا است ، گلوکز کیناز هم گفته می شود . در کبد تولید می شود زمانی فعال می شود که گلوکز بسیار بالا باشد .
- مثال ۳ : کراتین کیناز (CK) دو زیر واحد B (Brain) و M (Muscle) دارد .
انواع CK : ۱. BB (مغز) ۲. MB (قلب) ۳. MM (ماهیچه)

■ نام گذاری آنزیم ها :

۱. اکسید و ردوکتاز : واکنش های اکسیداسیون و احیا . مثال : دهیدروژناز ها ، پراکسیدازها و اکسیدازها
۲. ترانسفرازها : انتقال یک گروه از یک مولکول به مولکول دیگر . مثال : کراتین کیناز ، آمینوترانسفرازها ، گلوکوکیناز (**مرداد ۸۸**) (**اسفند ۸۷**)
۳. هیدرولیزها : شکستن باندها با مشارکت H_2O . مثال : پپتیداز ، لیپاز ، استراز
۴. لیازها : تبدیل پیوند یگانه به دو گانه یا اضافه کردن به پیوند دو گانه . مثل : دکربوکسیلازها
۵. ایزومرازها : تبدیل ایزومرها به همدیگر . مثال : ایزومرازها ، موتازها
۶. لیگازها : برای اتصال دو مولکول نیاز به انرژی دارند . مثل : سنتتازها

فصل ۹: کوآنزیم و ویتامین

ویتامین ها :

۱. محلول در چربی (A, D, E, K)

۲. محلول در آب

۱. ویتامین های محلول در چربی :

ویتامین A:

✓ A_1 ← حیوانات و ماهی های دریای ، در بینایی دخیل است .

✓ A_2 ← به طور مساوی با A_1 در ماهی های آب شیرین

ویتامین A متناسب است با میزان کارتنوئید گیاهان . مثلا : ۱ مولکول بتاکاروتن ← ۲ مولکول ویتامین A
آلدئیدی از A_1 در بینایی دخیل است . رتینال به شکل ۱۱-سیس رتینال با Opsin ترکیب می شود .

در برخورد نور All Trans-retinal از Opsin جدا شده ← all trans – retinol ← از Ros به RPE رفته ← All trans retinil ster $\xleftarrow{\text{retinoid Isomerase}}$ 11 cis retinol
11 cis retinal + Opsin ← رفتن به RoS

ویتامین D:

۷- دی هیدروکلسترول + UV ← Vit D₃ (کوله کلسیفرول)

کوله کلسیفرول هیدروکسیله می شود ← هیدروکسیلاسیون کربن ۲۵ در کبد • هیدروکسیلاسیون کربن ۱ در کلیه ← ۱ , ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول ✘ (اسفند ۸۵)

✘ (شهریور ۸۹)

* هیپوپاراتیروئیدیسم ← کاهش فعالیت α - ۱ هیدروکسیلاز

ویتامین K:

تامین آن در انسان ← فلور روده

کبود ← خونریزی ، زمان لخته شدن ↑ ، سطح پروترومبین خون ↓

دارای هسته ی ۱ ، ۴ نفتوکینون ، ۱ گروه متیل ، R

ساده ترین نوع K₃ ← منادیون نام دارد . (Menadion)

ویتامین E

آنتی اکسیدان ، در غشا عملکرد دارد . سردسته ی خانواده ی ← توکوفرول • توکوترینول ها

فعال ترین ← D , α -توکوفرول

ویتامرها ی Vit E :

که در α - توکوفرول همگی CH_3 $\left\{ \begin{array}{l} R1 \checkmark \\ R2 \checkmark \\ R2 \checkmark \end{array} \right.$
✓ $R2$ ← در نوع β , H است . در γ , H است .

۲. ویتامین محلول در آب :

ویتامین C:

✓ حساس به حرارت و قلیا و نمک های فلزی

✓ ترکیب قندی است .

✓ به طور برگشت پذیر به دهیدروآسکوربیک اسید ، اکسید می شود .

ویتامین B₁

تیامین ← کمبود آن موجب بربری می شود و در پوست برنج فراوان است .

تیامین شامل دو حلقه :

- ✓ تیازول ← در واکنش دکربوکسیلاسیون (حذف CO₂) (اسفند ۸۸) پیرووات و تولید ← استیل CoA و α کتوگلوئارات به سوکسینیل CoA نقش دارد .
- ✓ پیریمیدین

ویتامین B₂

ریبوفلاوین ← زرد رنگ

پرولین ← هیدروکسی پرولین (خونریزی لثه) (شهریور ۸۹)

ساختمان : حلقه ی ایزوآسوکسازین + ریبیتول (قند الکلی)

عملکرد : FMN ← فلاوین مونو نوکلئوتید (عمل کننده ی کو آنزیم های اکسیداسیون)

حلقه فلاوین به طور برگشت پذیر احیا می شود .

نیاسین

بیماری پلاگرا را موجب می شود .

در NAD و NADP شرکت دارند .

در واکنش دهیدروژناز احیا می شوند .

* اسید آمینه ی تریپتوفان به نیکوتین آمید تبدیل می شود .

ویتامین B₆

پیرودوکسین ، پیرودوکسال ، پیرودوکسامین

PDF ← پیرودوکسال فسفات ، شکل فعال پیرودوکسین است . • در ترانس آمیناسیون نقش دارد . (اسفند ۸۶)

بیوتین

توسط فلور روده تولید می شود .

سفیده ی تخم مرغ دارای آویدین می باشد که مانع از استفاده بیوتین می شود .

در کربوکسیلاسیون نقش دارد .

مثال : استیل کوآنزیم A ← مالونیل ^{بیوتین} CoA (مرداد ۸۸)

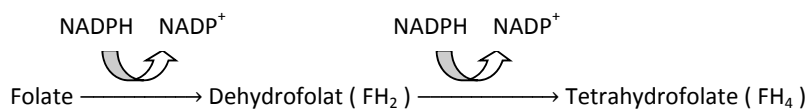
اسید پانتوتنیک

عامل رشد مخمر ، شرکت در ساختمان CoA • در متابولیسم اسید های چرب اهمیت دارد .

اسید فولیک

عامل رشد لاکتوباسیل کازئی

نام دیگر آن پتروئیل گلوتامیک اسید



این ها کار اتصال (تایپ مجدد) ترکیبات تک کربنه مثل متیل ، متیلن ، هیدروکسی متیل را به عهده دارند .

در تولید اسید آمینه ی سرین هم نقش دارد .

ویتامین B₁₂

سیانوکوبالامین: ۱ حلقه ی پورفیرین مانند کبالت • ۱ ساختمان نوکلئوتیدی • ۱ یون سیانید
برای اتصال (تایپ مجدد) متیل از FH₄ لازم است و کمبود B₁₂ منجر به هموسیستئینوری و احتباس متیل تتراهیدرو فولات می شود. در ایزومراسیون نقش دارد.

فصل ۱۰: انرژی و زیست

قانون اول دینامیک : در یک واکنش شیمیایی انرژی خود به خود تولید نشده و از بین نمی رود .

قانون دوم دینامیک : عبارت است از تمایل یک سیستم کاملاً منظم به یک سیستم نامنظم

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

* ΔG : تغییر در انرژی آزاد * ΔH : انرژی کل * T : دمای کلویین * ΔS : تغییر آنتروپی
محاسبه انرژی آزاد در یک واکنش :

$$A + B \rightleftharpoons C + D \quad 1. \Delta G = \Delta G^{o'} + RT \cdot \ln \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad 2. \Delta G^{o'} = -2.303 RT \log K \quad 3. \Delta G^{o'} = -nF\Delta E^o$$

* n : تعداد الکترون های جابه جا شده * F : عدد فاراده (عدد آووگادرو ضرب در بار الکترون) * ΔE^o : اختلاف پتانسیل در شرایط داخل بدن
براساس معادله ۱ اگر :

$$\Delta G^{o'} < 0 \leftarrow K > 1$$

$$\Delta G^{o'} = 0 \leftarrow K = 1$$

$$\Delta G^{o'} > 0 \leftarrow K < 1$$

براساس معادله ۳ اگر :

$$\Delta G^o < 0 \leftarrow \Delta E^o > 0$$

$$\Delta G^o = 0 \leftarrow \Delta E^o = 0$$

$$\Delta G^o > 0 \leftarrow \Delta E^o < 0$$

* انرژی مورد نیاز هر فرد با فعالیت متوسط روزانه برای ادامه حیات : ۸۰۰۰ کیلوژول

* ترکیباتی که $\Delta G^{o'}$ هیدرولیز آن ها از هیدرولیز ATP منفی تر (کمتر) است \leftarrow سنتز ATP

* ترکیباتی که $\Delta G^{o'}$ هیدرولیز آن ها از هیدرولیز ATP بیشتر است \leftarrow مصرف ATP

$$\Delta G_{ATP}^{o'} = -30.5 \frac{\text{Kj}}{\text{mol}} = -7.3 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}} \quad \text{ATP} \rightarrow \text{P}_i + \text{ADP} *$$

$$\Delta G_{ADP}^{o'} = -27.6 \frac{\text{Kj}}{\text{mol}} = -6.6 \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}} \quad \text{ADP} \rightarrow \text{P}_i + \text{AMP} *$$

* از دست دادن الکترون \leftarrow اکسیداسیون

* به دست آوردن الکترون \leftarrow احیاء

اکسیداسیون :

✓ الکترون گرفتن : سیتوکروم ها با از دست دادن الکترون (فرو \leftarrow فریک)

✓ هیدروژن گرفتن : اتانول \leftarrow استالدئید

✓ افزودن اکسیژن : استالدئید \leftarrow استات

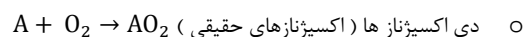
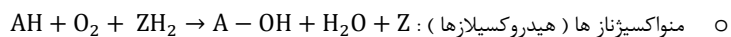
اکسیداسیون در داخل سلول :

✓ اکسیدازها : برداشت هیدروژن از سوپسترا * اکسیژن به عنوان پذیرنده هیدروژن . مثل سیتوکروم اکسیداز

✓ دهیدروژنازهای هوازی : جداکردن هیدروژن از سوپسترا به کمک اکسیژن یا متیلن بلو • معروف به فلاو پروتئین ها : کوآنزیم آن ها FMN و FAD

✓ دهیدروژنازهای غیرهوازی : جدا کردن هیدروژن از سوپسترا بدون کمک اکسیژن مانند زنجیره تنفسی سلولی

✓ اکسیژنازها : کاتالیز واکنش انتقال مستقیم اکسیژن به سوپسترا شامل :



✓ هیدروپراکسیدازها : به کاربردن آب اکسیژنه به عنوان سوپسترای اکسید کننده $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{AH}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{A}$

کوآنزیم های انتقال دهنده ی هیدروژن و الکترون :

✓ نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADP^+) • هسته ی نیکوتین آمید \leftarrow شرکت در انتقال

هیدروژن • کربن شماره ۴ (پاراحلقه) \leftarrow قسمت فعال کوآنزیم های فوق

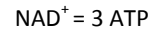
✓ فلاوین منونوکلئوتید (FMN) و فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (FAD) • حلقه فلاوین : ایزوکسازین • ازت های ۱ و ۱۰ حلقه فلاوین \leftarrow شرکت در انتقال

هیدروژن

- ✓ **سیتوکرم:** هتروپروتئین (یک زنجیره پلی پپتیدی و یک هسته تترا پیرولی شبیه هموگلوبین) • هسته تترا پیرولی دارای عنصر آهن • سیتوکروم aa₃ دارای دو اتم آهن و دو اتم مس ← آخرین مرحله زنجیره تنفسی (انتقال الکترون روی اکسیژن)
- ✓ پروتئین های آهن – گوگرد دار (FeS): انتقال یک الکترون منفرد
- ✓ کوآنزیم Q یا اپی کینون: شبیه ویتامین K • دارای زنجیره پلی ایزوپرن (۶ تا ۱۰) • شامل: Q (کینون), QH^o (سمی کینون), QH₂ (هیدروکینون)

فسفریلاسیون اکسیداتیو: آزاد شدن ATP در فرآیند تنفسی

اختلاف پتانسیل دو نقطه شروع و پایان زنجیره تنفسی = ۱.۱۴ ولت پس:

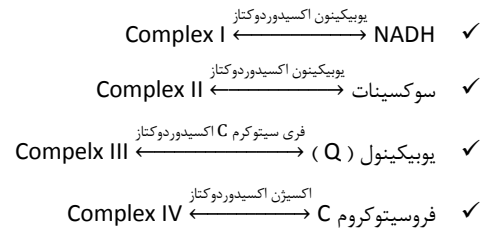


$$\Delta G = -nF\Delta E = -2 \times 23 \times 1.14 = -52 \text{ Kcal/mol} = ATP \text{ مولکول}$$

حداقل اختلاف پتانسیل مورد نیاز برای آزاد شدن ATP برابر است با ۰.۱۶ ولت

شکل صفحه ۱۱۶ درنامه (تایپ مجدد)

* TFA: نوعی کلاتور Fe • BAL: دایمر کاپرول • روتنون: سم ماهی • پیریسیدین A: نوعی آنتی بیوتیک



آنتی بیوتیک الیگومایسین ← توقف اکسیداسیون و فسفریلاسیون میتوکندری • در صورت وجود ماده جدا کننده مانند دی نیتروفلنل ← اکسیداسیون بدون فسفریلاسیون ← یعنی

عدم تاثیر مستقیم الیگومایسین بر زنجیره تنفسی ← شرکت الیگومایسین تنها در یکی از مراحل فسفریلاسیون

* الیگومایسین اختصاصاً عبور از H⁺ از F_o (یکی از زیرواحد های کمپلکس های فسفوریله شده غشای داخل میتوکندری) را متوقف می کند.

فرضیه اسمز شیمیایی: توجیه مکانیسم فسفریلاسیون اکسیداتیو

✓ جا به جایی پروتون از درون غشا به بیرون آن

✓ جفت شدن اکسیداتیو در زنجیره تنفسی

* کمپلکس های I و II و III ← جا به جایی پروتون ها (پمپ پروتون)

* دی نیتروفلنل ← نشد H⁺ از غشا

فصل ۱۱: متابولیسم کربوهیدرات ها

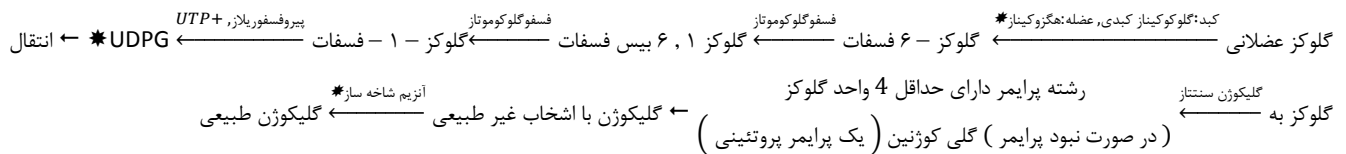
مسیرهای متابولیک :

- ✓ آنابولیک ← ساخت مواد جدید از مواد اولیه
- ✓ کاتابولیک ← شکستن مولکول های بزرگ به مولکول های کوچک
- ✓ آمفیبولیک ← پلی میان مسیر های آنابولیک و کاتابولیک

فرآیندهای متابولیسمی مورد بحث :

- ✓ گلی کوژن (سنتز گلیکوژن) و گلی کوژنولیز (تجزیه گلیکوژن)
- ✓ گلیکولیز (تبدیل گلوکز به پیرووات)
- ✓ گلوکونئوز (تبدیل مواد غیر قندی به گلوکز)
- ✓ سیکل کربس (چرخه تری کربوکسیلیک اسید یا چرخه اسید سیتریک)
- ✓ مسیر پنتوز فسفات (مسیر دیگری برای سنتز گلوکز)
- ✓ متابولیسم منوساکارید هایی غیر از گلوکز
- ✓ چرخه اسید گلوکوروبیک (تبدیل گلوکز به اسید گلوکوروبیک و ...)

گلیکولیز :



* ←

- هگزوکیناز عضلانی : غیر اختصاصی • قابل مهار شدن با محصول خود یعنی گلوکز - ۶ - فسفات
- گلوکوکیناز کبدی : اختصاصی • غیر قابل مهار شدن با محصول خود یعنی گلوکز - ۶ - فسفات
- **UDPG** : Uridine Diphosphate Glucose = گلوکز فعال
- آنزیم شاخه ساز ایجاد پیوند های $1\alpha \rightarrow 6$ گلوکزیدی می کند .

گلیکوژنولیز :

(A) گلی کوژن ←

- ✓ گلیکوژن فسفوریلاز* ← پس از چند بار ← دکسترنین محدود با چند گلوکز در محل انشعاب ← گلوکان ترانسفراز* ← دکسترنینی که در محل انشعاب فقط یک گلوکز دارد
- * آمیلو 1,6 گلوکزیداز ← دکسترنینی که در آن محل ، انشعاب ندارد ← برو به (A)
- ✓ گلوکز - ۱ - فسفات ← فسفوگلوکوموتاز ← گلوکز ۱, ۶ - بیس فسفات ← فسفوگلوکوموتاز ← گلوکز - ۶ - فسفات ← فسفاتاز* ← گلوکز

* ←

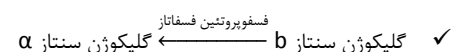
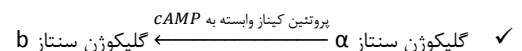
- ✓ گلیکوژن فسفوریلاز پیوند های $1\alpha \rightarrow 4$ گلوکزیدی را می شکنند و اثری بر $1\alpha \rightarrow 6$ (محل انشعاب) ندارد .
- ✓ گلوکان ترانسفراز چند واحد گلوکز را از محل انشعاب بر می دارد و با پیوند $1\alpha \rightarrow 4$ گلوکزیدی به جای دیگر مولکول منتقل می کند .
- ✓ آمیلو ۱, ۶ گلوکزیداز پیوند های $1\alpha \rightarrow 6$ (محل انشعاب) را می شکنند .
- ✓ گلوکز - ۶ - فسفاتاز در عضلات وجود ندارد .

■ تنظیم متابولیسم گلیکوژن :

- ✓ متابولیسم گلیکوژن تحت تاثیر هورمون هاست .
- ✓ هورمون های دخیل ← اپی نفرین ، نور اپی نفرین • گلوکاگون • انسولین

گلیکوژنز :

☑ فرم فعال گلیکوژن سنتاز را α یا β و غیر فعال آن را β یا δ می گویند ، دو واکنش زیر را در نظر بگیرید .



- * عضله: اپی نفرین و نور اپی نفرین ← از طریق گیرنده های β -آدرنژیک ← فعال کردن آدنیلات سیکلاز \leftarrow CAMP \leftarrow ATP \leftarrow CAMP ← فعال کردن پروتئین کیناز وابسته به CAMP ←
- ✓ ← فعال کردن مهار کننده های فسفوپروتئین فسفاتاز = مهار کردن فسفوپروتئین فسفاتاز ← توقف گلیکوژنز
- ✓ ← گلیکوژن سنتاز α ← گلیکوژن سنتاز b ← توقف گلیکوژنز
- * کبد ←

- گلوکاگون: مثل مکانیسم اثر اپی نفرین، نوراپی نفرین
- انسولین ← فعال کردن آنزیم فسفودی استراز ← تخریب CAMP ← جلوگیری از فرآیندهای بالا ← تداوم گلیکوژنز

گلیکوژنولیز:

✓ فرم فعال فسفوریلاز را a و فرم غیر فعال را b می نامند.

* عضله: اپی نفرین و نور اپی نفرین ←

- ✓ ← فعال کردن آدنیلات سیکلاز (سوال ۱۰۹ اسفند ۸۷) \leftarrow CAMP \leftarrow ATP \leftarrow CAMP ← فعال کردن پروتئین کیناز وابسته به CAMP ← فسفوریلاز
- کیناز غیر فعال ← فسفوریلاز کیناز فعال ← گلیکوژن فسفوریلاز b ← گلیکوژن فسفوریلاز a

- ✓ ← خروج Ca^{2+} از میتوکندری به سیتوزول ← تحریک فسفوریلاز کیناز حساس به Ca^{2+} / کالمودولین ← گلیکوژن فسفوریلاز b ← گلیکوژن فسفوریلاز a

* کبد: گلوکاگون: مثل اثر β -آدرنژیک اپی نفرین / نور اپی نفرین.

← نتیجه

- ✓ اپی نفرین / نوراپی نفرین و گلوکاگون ← پیشبرد گلیکوژنولیز
- ✓ انسولین ← پیشبرد گلیکوژنز

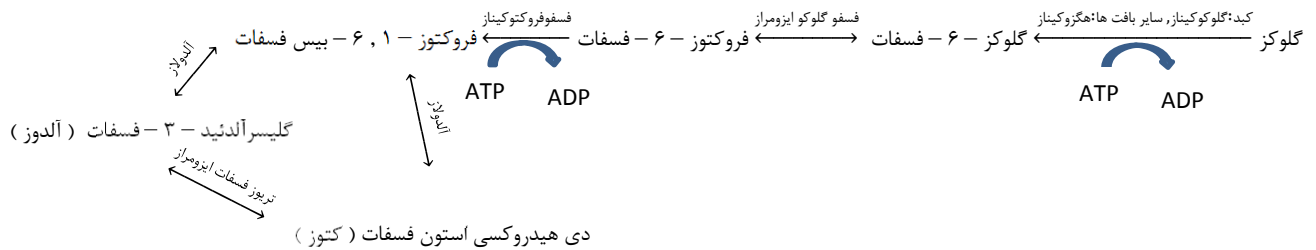
گلیکولیز (مسیر آمیدن - مسیر هوف)

✓ یک محل غیر هوازی است.

✓ تمامی آنزیم های آن در سیتوزول قرار دارند.

✓ شامل ۲ مرحله است.

مرحله اول:

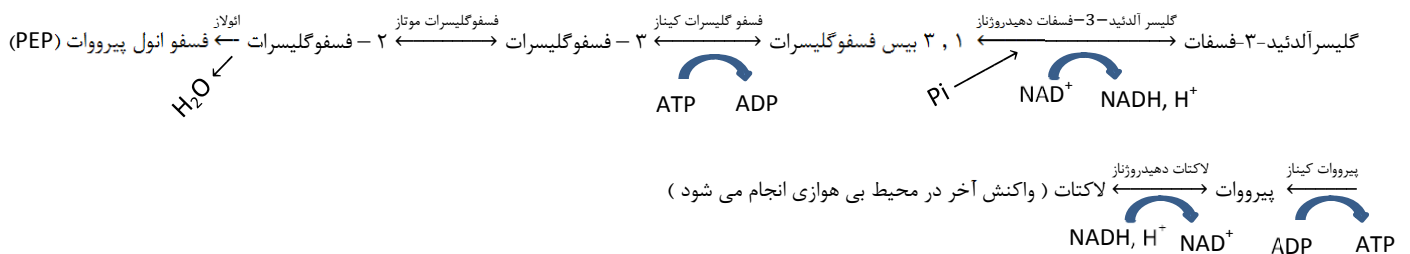


نتیجه مرحله اول ←

✓ تبدیل قند ۶ کربنه به دو قند ۳ کربنه (در نهایت هر دو قند ۳ کربنه، گلیسرآلدئید - ۳ - فسفات خواهد بود).

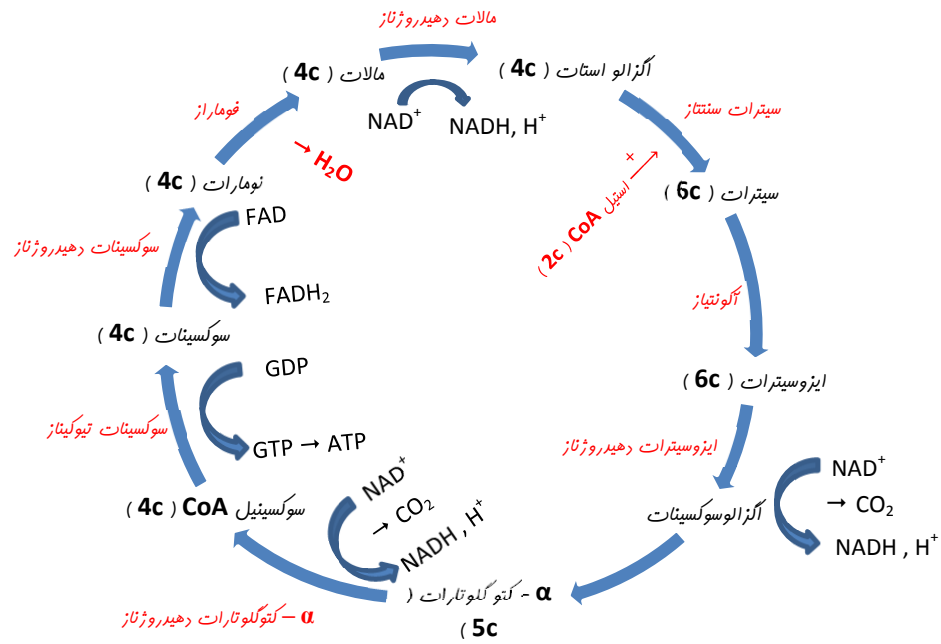
✓ مصرف ۲ مولکول ATP

مرحله دوم ←



نتیجه مرحله دوم ←

✓ تولید پیرووات (و در شرایط بی هوازی لاکتات) ← $3 \times 2 = 6$ مولکول ATP در زنجیره تنفسی (فسفوریلاسیون اکسیداتیو)



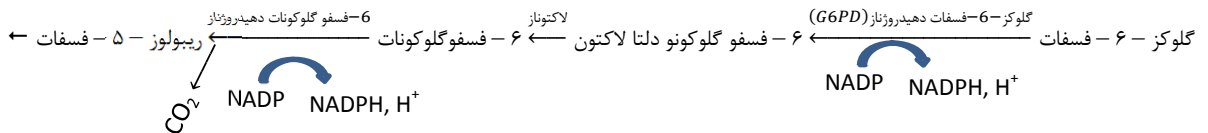
نتیجه:

- ✓ تولید ۳ مولکول NADH ← تولید ۳ × ۳ = ۹ مولکول ATP در زنجیره تنفسی (فسفوریلاسیون اکسیداتیو)
- ✓ تولید ۱ مولکول FADH₂ ← تولید ۲ × ۱ = ۲ مولکول ATP
- ✓ تولید ۱ مولکول GTP ← تولید ۱ مولکول ATP در سطح سوپسترا
- ☑ متعاقب یک چرخه کربن نهایتاً ۱۲ مولکول ATP به وجود می آید .
- جمع بندی تولید ATP از سوختن یک مولکول گلوکز:

- ✓ گلیکولیز ← ۸ مولکول ATP (خالص)
- ✓ تبدیل دو مولکول پیرووات به ۲ مولکول استیل CoA ← ۶ مولکول ATP (۲ مولکول NADH تولید شده که نهایتاً ۳ × ۲ = ۶ ATP در زنجیره تنفسی تولید می شود .
- ✓ چرخه کربس (۲ بار چرخه) ← ۲ × ۱۲ = ۲۴ مولکول ATP
- ✓ کلا ← ۳۸ مولکول ATP (۲۴ + ۶ + ۸)

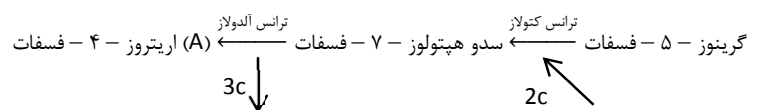
مسیر پنتوز فسفات:

- ☑ این مسیر از لحاظ تولید NADPH و ریبوز اهمیت دارد . (سوال ۸۷ اسفند ۸۸)
- ☑ تمامی آنزیم های آن در سیتوزول وجود دارند (یادآوری : محل آنزیم های گلیکولیز و چرخه کربس کجا بود ؟)
- ☑ دو مرحله دارد ←
- ✓ اکسیداتیو ← برگشت ناپذیر
- ✓ غیراکسیداتیو ← برگشت پذیر
- ← مرحله اکسیداتیو



- ✓ فسفوریبوز ایزومراز ← ریبوز - ۵ - فسفات
- ✓ ریبولوز - ۵ - فسفات - ۳ ایپیمراز ← گریبوز - ۵ - فسفات

مرحله غیر اکسیداتیو:



ریبوز - ۵ فسفات ← گلیسر آلدهید - ۳ - فسفات ← فروکتوز - ۶ - فسفات

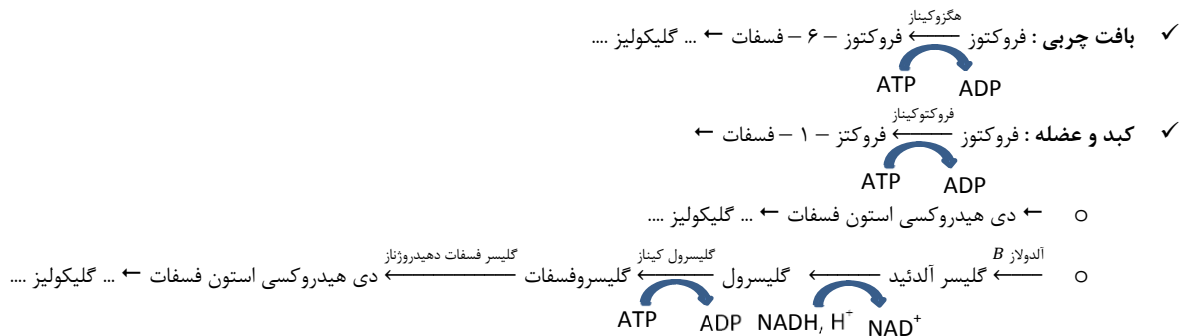


نتیجه:

- ✓ تولید NADPH
- برای احیای گلوکاتینون (گلوکاتینون احیا باعث احیای H_2O_2 می شود)
- برای سنتز اسید های چرب • کلسترول • هورمون های استروئیدی
- ✓ تولید ریبوز • سنتز نوکلئوتید ها

متابولیسم منوساکاریدهای غیر از گلوکز:

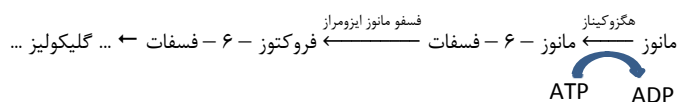
☑ فروکتوز



☑ گالاکتوز:

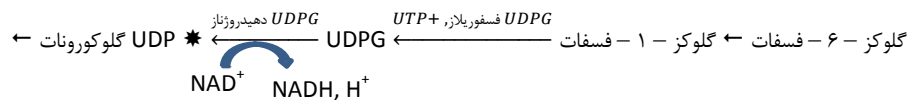


☑ مانوز:



چرخه گلوکورونیک اسید

- ☑ تبدیل گلوکز به گلوکورونیک اسید • آسکوربیک اسید (ویتامین C) • پنتوزها (گزالیپتول)
- ☑ این چرخه در کبد انجام می گیرد .



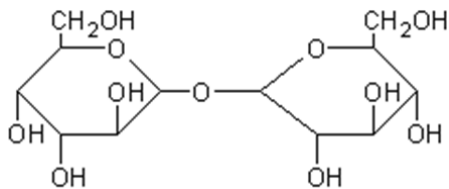
- ✓ گزالیپتول \leftarrow گزیلوز - ۵ - فسفات \leftarrow مسیر پنتوز فسفات
- ✓ L - آسکورات \leftarrow L - دهیدرو آسکورات

* UDP گلوکورونات فرم فعال گلوکورونات ها می باشد که در ترکیب با بیلی روبین و پروتئوگلیکان ها به این صورت شرکت می کند .
 نکته: فقدان آنزیم L - گلوکونو لاکتون اکسیداز (که در مسیر تولید ویتامین C از گلوکورونیک اسید نقش دارد) باعث عدم توانایی در تولید ویتامین C می شود .

سوالات کربوهیدرات ۸۹:

۱. کدام یک از آنزیم های زیر مستقیماً باعث فعال شدن آنزیم گلیکوژن فسفوریلاز می شود ؟

۱. گلیکوژن سنتتاز ب. پروتئین کیناز
۲. کدام یک از قندهای زیر از نظر ساختمانی با بقیه متفاوت است ؟
 ا. نشاسته ب. دکسترین
۳. در اثر اکسیداسیون کدام عامل گلوکز ، اسید گلوکونیک حاصل می شود ؟
 ا. عامل آلدئیدی ب. عامل ستونی
۴. تمامی جملات زیر درست از به جز :
 ا. گلوکز و مانوز اپی مرند .
 ب. گلوکز و گالاکتوز اپی مرند .
۵. مالونات بازدارنده ی کدام آنزیم چرخه کربس است ؟
 ا. سوکسینات دهیدروژناز ✓ ب. مالات دهیدروژناز
۶. آنزیم کلیدی در مسیر گلوکونئوز کد ام است ؟ (تایپ مجدد)
 ا. پیرووات کیناز ب. PEP کربوکسی کیناز
۷. مشتق کدام قند در ساختمان اسید سیالیک موجود است ؟
 ا. گلوکز ب. مانوز ✓
۸. کدام قند زیر اپی مر گلوکز است ؟
 ا. مانوز ✓ ب. فروکتوز
۹. ترکیبی به فرمول روبرو به ترتیب از راست به چپ کدام است ؟
 ا. α-α
 ب. β-α ✓
 ج. α-β
 د. β-β
۱۰. در مسیر گلیکولیز از گلوکز - ۶ فسفات تا اسید پیروویک چند مولکول ATP بدست می آید ؟
 ا. ۷ ب. ۸
 ج. ۹ ✓ د. ۱۰
۱۱. در سنتز گلیکوژن کدام ترکیب زیر نقش دارد ؟
 ا. ATP ب. UTP ✓
۱۲. در کدام مسیر آنزیم ترانس کتولاز وجود دارد ؟
 ا. گلوکونئوزن ب. گلیکولیز
۱۳. فلوراید بازدارنده کدام آنزیم در مسیر گلیکولیز است ؟
 ا. آلدولاز
 ب. انولاز ✓
 ج. گلوکوکیناز
 د. گلیسر آلدئید - ۳ فسفات دهیدروژناز
- ج. فسفوریلاز کیناز ✓ د. فسفوریلاز فسفاتاز
- ج. گلیکوژن د. اینولین ✓
- ج. عامل الکی شماره ۶ د. عامل الکی شماره ۱ ✓
- ج. مانوز و گالاکتوز اپی مرند . ✓ د. مانوز و گالاکتوز اپی مرند .
- د. اختلاف ایزومر L و D گلوکز در کربن ماقبل آخر است .
- ج. ایزوسیترات دهیدروژناز د. آکونیتاز
- ج. انولاز د. پیرووات کربوکسیلاز
- ج. فروکتوز د. گالاکتوز
- ج. ریبوز د. لاکتوز



د. اسید اورونیک

ج. پنتوز فسفات ✓

د. TTP

ج. CTP

فصل ۱۲: متابولیسم اسیدهای چرب

بخش اعظم لیپید غذا ← تری اسیل گلیسرول هستند . هضم این ماده :

- در معده : تحت تاثیر لیپاز معده است . این آنزیم در pH=7 فعالیت می کند .
- در روده : تحت تاثیر اثر ترشحات صفرا و شیره پانکراس است .

* ورود کیموس به درون روده ی باریک ← تحریک مخاط روده ← ترشح هورمونی به نام کولوسیتوکینین . وظایف آن عبارتند از :

- ✓ تحریک و انقباض کیسه ی صفرا و ترشح صفرا به درون روده
- ✓ تحریک پانکراس و خروج ماده حاوی مقدار زیادی آنزیم

صفرا : سنتز آن در کبد است • منشا آن کلسترول است که در نهایت به شکل ترکیب با گلیسین یا تورین ← صفرا • در میکروزوم های کبدی با CoA ترکیب می شود ← فعال می شود

وظایف صفرا :

- ✓ تعلیق (علق درآوردن) لیپیدها
- ✓ خنثی سازی محتویات اسید معده
- ✓ دفع مواد زیان آور
- ✓ تنظیم کلسترول از راه دفع آن به شکل اسید صفراوی

شیره پانکراس :

- ✓ شبیه بزاق است و حاوی بون ها و آنزیم ها به خصوص لیپاز
- ✓ لیپاز + کولیپاز (کوفاکتور Pro ای است در شیره لوزالمعده) = مجموعه ثابتی که بوسیله اسید صفراوی مهار نمی شوند .

فعالیت لیپاز :

- توسط اپی نفرین ، نورو اپی نفرین ، گلوکاگن و ACTH ← فعال
- توسط انسولین مهار می شود .
- ✓ حاوی آنزیم های استراز ← هیدرولیز کلسترول استریفیه
- ✓ فسفولیپاز A₂ که غیر فعال است ← تحت اثر اسید آمینه تریپسین فعال می شود .

هضم و دفع چربی :

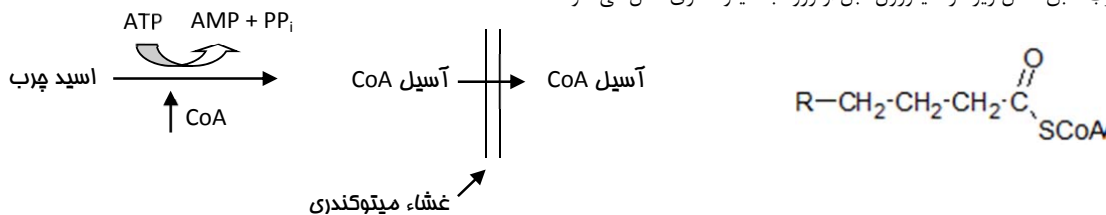
- ✓ به شکل مونو و دی اسیل گلیسرول جذب مخاط روده شده ← مجدداً تشکیل تری اسیل گلیسرول ← ورود به خون از طریق لنف به شکل شیلومیکرون (قطرات کوچکی اند که به طور عمده از لیپیدند و کمی Pro)
- ✓ قسمتی از چربی هضم نشده و جذب نشده ، و کمی هم که از تولیدات باکتری های روده اند دفع می شوند . دفع بیش از حد چربی = استئاتوره

اکسیداسیون اسیدهای چرب

β اکسیداسیون :

۱. در ماتریکس میتوکندری انجام می شود .

۲. اسید چرب طبق شکل زیر در سیتوزول قبل از ورود به میتوکندری فعال می شود .



۳. این مکانیسم عبور ← انتقال فعالی است به کمک کانی تین و آنزیم ها :

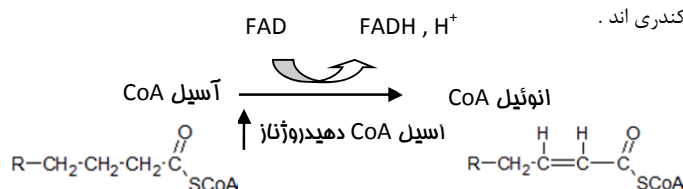
a. کارنی تین اسیل ترانسفراز I ← در سیتوزول و غشاء خارجی میتوکندری اند .

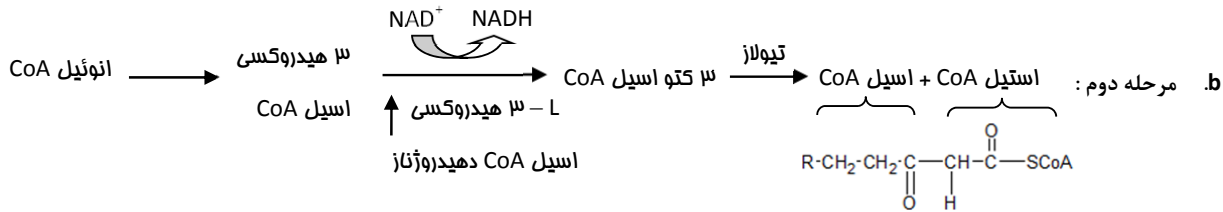
b. کارنی تین اسیل ترانسفراز II ← در غشاء داخلی میتوکندری اند .

c. کارنی تین اسیل کارنتین ترانس لوکالاز ← در غشا داخلی میتوکندری اند .

۴. β اکسیداسیون در ماتریکس میتوکندری

a. مرحله اول :





* نکته: در این مراحل هر $\text{FADH} = 2\text{ATP}$ و هر $\text{NADH} = 3\text{ATP}$ می باشد.

در هر بار اکسیداسیون $\beta \leftarrow \text{FADH} = 1$ و $\text{NADH} = 3$ تولید می شود $\leftarrow 2 + 3 = 5$ مول ATP تولید می شود.

مثال: شکستن یک اسید چرب ۱۸ کربنه $\leftarrow 9$ مولکول استیل CoA تولید می شود $\leftarrow 8$ بار عم اکسیداسیون صورت گرفته و چون آخرین باقیمانده استیل CoA است و نیازی به اکسیدشدن ندارد $\leftarrow 146 = 148 - 2$, $148 + 40 = 108$ (در هر بار فعال سازی در سیتوزول ۲ مول ATP مصرف می شود) $\Rightarrow 108 = 9 \times 12$, $40 = 8 \times 5$

فرمول \leftarrow اسید چرب $2n =$ کربنه \leftarrow $12 \times \text{استیل CoA} + \frac{2n}{2} \beta$ اکسیداسیون $(n+1) \times 5$ کل ATP تولیدی

اکسیداسیون اسیدچرب های فرد کربنه β :

اسید چرب های فرد کربنه در طی β اکسیداسیون \leftarrow باقی مانده شان = یک جزء ۳ کربنه به نام پرونیونیل CoA که به سوکسنیل CoA (جزئی از چرخه اسیدسیتریک است زیرا به اگزالواستات تبدیل می شود) تبدیل می شود.

اسیدچرب فرد کربنه $\xrightarrow{\beta \text{ اکسیداسیون}}$ پرونیونیل CoA \leftarrow سوکسنیل CoA \leftarrow وارد چرخه سیتریک می شود \leftarrow اگزالواستات

اکسیداسیون اسید چرب غیر اشباع:

۱. شبیه اسید چرب اشباع است.

۲. اسید چرب غیر اشباع:

a. دارای ۱ پیوند دوگانه مثل اسید اولئیک \leftarrow آنزیم ایزومراز

b. دارای بیش از ۱ پیوند دوگانه مثل اسید لینولئیک \leftarrow دهیدروژناز و ردکتاز

اختلال در اکسیداسیون اسید چرب \leftarrow استیل CoA \downarrow , پیرووات (ماده اولیه برای گلوکونئوز است) \downarrow \leftarrow هیپوگلیسمی ایجاد می شود \leftarrow پیرووات (حاصل گلیکولیز است

(دهیدروژناز پیرووات \leftarrow استیل CoA)

بیوسنتز اسید چرب:

۱. در سیتوزول صورت می گیرد.

۲. ماده ی واسطه در:

a. β اکسیداسیون \leftarrow استیل CoA

b. بیوسنتز اسید چرب \leftarrow مالونیل CoA

۳. در بیوسنتز آنزیم های دخیل به صورت یک مجموعه اند به نام FAS ولی در β اکسیداسیون آنزیم ها به صورت انفرادی اند.

۴. کوآنزیم در:

a. β اکسیداسیون \leftarrow FAD و NAD^+ اند.

b. بیوسنتز اسید چرب \leftarrow همیشه NADPH است.

۲ راه ساختن اسید چرب:

• طولی کردن زنجیره اسید چرب تا ۲۴ کربن در اندوپلاسمیک کبد

• در سیستم FAS که سیستم سازنده ی اسید پاتمیک نام دارد و محصول نهایی این سیستم \leftarrow پاتمیات آزاد

کمپلکس FAS:

• در حیوانات قادر به تولید اسید پاتمیک و اسید اشتاریک

• در مخمر ها \leftarrow فقط قادر به تولید اسید پاتمیک

FAS دو منطقه:

• منطقه I: شامل آنزیم KS (آنزیم متراکم کننده), AT (استیل ترانس اسیلاز) و MT (مالونیل ترانس اسیلاز)

• منطقه II: شامل آنزیم KR (β کتواسیل ردکتاز), ER (انول ردکتاز) و DH (دهیدراتاز), در این منطقه ACP قرار گرفته که فسفوپانتوتین ACP یک SH متصل

است که به تیول مرکزی موسوم می باشد. تیول مرکزی جایگاه مالونیل CoA می باشد.

مراحل بیوسنتز:

• مرحله اول: استیل CoA ← استیل کربوکسیلاز + ATP
 استیل CoA کربوکسیلاز: مهمترین آنزیم در کنترل بیوسنتز

مواد مهار کننده این آنزیم ← اسید پاتمیک، اپی نفرین، گلوکاگن، NADH₂
 پروتئین لیپاز فعال ← از طریق فسفریله کردن

فعال کننده این آنزیم ← سیترات انسولین، NAD⁺ و انسولین (از طریق دفسفریله کردن)

• مرحله دوم: استیل CoA ← SH سسنتین (تیول محیطی) ← مجموعه استیل FAS
 اتصال به، تحت تاثیر AT
 AT: استیل ترانس آمیلاز، آنزیمی غیر اختصاصی است.

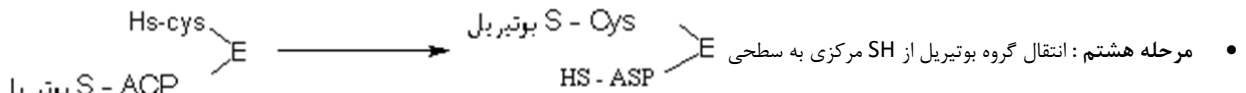
• مرحله سوم: مالونیل CoA ← عامل SH در مرکز مولکول FAS ← مالونیل FAS
 اتصال به، آنزیم NT
 آنزیم NT کاملاً اختصاصی است.

• مرحله چهارم: (تایپ مجدد)

• مرحله پنجم: استیل FAS + NADPH → هیدروکسی آسیل FAS
 آنزیم KR

• مرحله ششم: ۳ D هیدروکسی بوتیریل FAS ← ۳ هیدروکسی اسیل دهیدراتاز
 H₂O + FAS ← کروتونیل FAS

• مرحله هفتم: کروتونیل FAS ← بوتیریل FAS
 ER, NADPH
 * پیوند دو گانه کروتونیل شکسته می شود و اشباع می شود



* برای سنتز ۱ اسید پاتمیک ← ۷ مالونیل CoA (از کربوکسیله شدن ۷ استیل CoA توسط آنزیم استیل CoA کربوکسیلاز تولید می شوند) و یک استیل CoA نیاز است.

به طور خلاصه ← استیل CoA (۷) + مالونیل CoA (۷) + NADPH (۱۴) + H⁺ (۱۴) ← پاتمیات (۷) + CO₂ (۷) + NADP⁺ (۱۴) + CoA (۸) + H₂O (۶)

* سوال؟: برای بیوسنتز اسید پاتمیک چند ATP نیاز است؟ ATP ← تهیه (۷) مالونیل CoA ← نیاز به ۷ ATP
 مصرف (۱۴) NADPH ← نیاز به ۴۲ ATP
 ATP ۴۹ = ۷ + ۴۲

طریقه ی انتقال استیل CoA از میتوکندگی به سیتوزول:

سیترات تولید شده:

✓ وارد چرخه کربس می شود و تولید CO₂ و H₂O و انرژی می کند. ^{بخشی}

✓ باقیمانده آن ← به راحتی از جدا میتوکندری عبور کرده در سیتوزول دوباره تجزیه می شود.

(تایپ مجدد)

چرخه به طور خلاصه: (تایپ مجدد)

نکات:

۱. عمل تولید شدن اسیدهای چرب در شبکه اندوپلاسمی ←

✓ مالونیل CoA به عنوان دهنده کربن

✓ NADPH به عنوان احیاء کننده

✓ آنزیم واکنش ← ردکتاز ها

۲. سیستم میتوکندریایی:

✓ فعالیت کمتری دارد.

✓ استیل CoA به عنوان دهنده کربن است.

✓ عکس β اکسیداسیون نمی باشد.

بیوسنتز اسید چرب اشباع نشده:

• اسید پالمیئوئیک و اسید اولئیک در رژیم غذایی ضروری نیست ← زیرا تشکیل پیوند دو گانه در شبکه اندوپلاسمی، توسط مجموعه آنزیمی Pesaturase صورت می گیرد. (در حضور NADH یا NADPH)

• اسید لینولئیک یا لینولیتیک جزء اسیدهای چربی لازم اند. (اسید آراشیدونیک از لینولیتیک ساخته می شود)

• اغلب پستانداران توانایی تولید پیوند دو گانه فقط در موقعیت Δ⁶, Δ⁵, Δ⁸, Δ⁹ را دارند برعکس گیاهان در موقعیت Δ¹², Δ¹⁵ قادر به ساخت پیوند دو گانه اند.

بیوسنتز تری اسیل گلیسرول ها (جزء اصلی و مهم لیپیدهای غذایی و ذخیره ای) ، فسفولیپید ها (جزء اصلی غشاء پلاسمایی و سایر غشاء ها و جزء ساختمان ترالیپوپروتئین هاست) ، اسفنگولیپید ها و مراحل آن :

بیوسنتز تری اسیل گلیسرول :

✓ در کبد است .

✓ ماده اولیه این مسیر گلیسرول ۳ فسفات است که از ۲ راه تولید می شود . ←

○ ← گلیسرول + ATP ← گلیسرول ۳ فسفات

○ در بافت چربی که فاقد گلیسرول کینازند ← دی هیدروکسی استون فسفات ← گلیسرول ۳ فسفات

* گلیسرول ۳ فسفات ← اسید ترانسفراز ← اسید فسفاتیک ← فسفاتاز ← دی اسیل گلیسرول ← تری اسیل گلیسرول

* مسیر اصلی یا **denove** سنتز فسفوگلیسیرید ← CDP دی اسیل گلیسرول + سرین ← فسفاتیدیل سرین ← خروج CO_2 ← فسفاتیدیل اتانل آمین ← S-آدنوزین متیونین، دریافت CH_3 فسفاتیدیل کولین

نکته : در ساختمان اسید فسفاتیدیک ۲ اسیل 8A است ←

✓ اسیل متصل به کربن ۱ اشباع شده

✓ اسیل متصل به کربن ۲ غیر اشباع است .

نکته : CDP دی اسیل گلیسرول (به عنوان جسم فعال در مسیر بیوسنتز فسفوگلیسیرید) → CTP + اسید فسفاتیک

کاردیولینین ←

✓ فسفولیپید موجود در میتوکندری است . (در غشا داخل میتوکندری)

✓ از فسفاتیدیل گلیسرول ساخته می شود .

✓ برای ناقل فسفات و فعالیت سیتوکروم اکسیداز نیاز است .

* فسفات + گلیسرول + ۲ اسید چرب = فسفاتیدیک اسید ← دریافت CTP ← CDP دی اسیل گلیسرول ← دریافت اینوزیتول فسفاتیدیل اینوزیتول

* مهم ←

• فرم فعال اسید چرب = اسیل CoA

• فرم فعال گلیسرول = گلیسرول ۳ فسفات

• فرم فعال NANA = CMP NANA

• فرم فعال قند = قند - UDP

• فرم فعال سولفات = PAPS (فسفو آدنوزین فسفو سولفات)

بیوسنتز اسفنگولیپید :

• ماده اولیه : پامتوتیل CoA

• مسیر سنتز : پال متوتیل CoA + سرین ← دهیدرواسفنگائین ← دی هیدرو اسفنگوزین ← تشکیل یک پیوند دوگانه ← اسفنگوزین ← N استیل ترانسفراز، دریافت استیل CoA ← سرآمید

○ فسفو کولین

○ اسفنگومیلین : CDP - کولین + سرآمید ← سرآمید کولین فسفو ترانسفراز ← CMP + اسفنگومیلین

○ سربروزید :

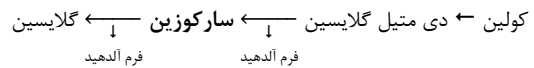
▪ سرآمید + گلوکز - UDP ← گلوکوسربروزید + UDP

▪ سرآمید + گالاکتوز - UDP ← گالاکتوسربروزید + UDP

○ گانگلیوزید ← از اضافه شدن مرحله به مرحله قندهای فعال مانند UDP گلوکز و UDP گالاکتوز و CMP NANA (اسید سیالیک) به سرآمید تولید می شود .

فصل ۱۳ : متابولیسم آمینواسیدها

- (۱) سنتز اسیدهای آمینه غیر ضروری (NEAA) از حد واسط :
- أ. سنتز اسید گوتامیک توسط واکنش گلوآتات دهیدروژناز :
- گلوآتات دهیدروژناز
 آلفا-کتوگلوآتات ← گلوآتات
- ب. سنتز آلانین از اسید پیروویک ، اسید آسپارژیک از اگزالواتات و اسید گوتامیک از آلفا کتوگلوآتات :
- GPT ← گلوآتات پیرووات ترانس آمیناز
 GOT ← گلوآتات اگزالواتات ترانس آمیناز
- این دو در تشخیص بیماری های قلبی و صدمات کبدی حاصل از حمله قلبی و مسمومیت مهم است .
- ج. فسفولیپرات ← فسفوهیدروکسی پیرووات ← فسفوسرین ← سرین :
 - د. تولید گلایسین از کولین :



(۲) سنتز اسیدهای آمینه غیر ضروری از NEAA :

- أ. واکنش سنتز گلوآتامین از اسید گوتامیک
- ✓✓ گلوآتامین حامل آمونیوم به کبد و کلیه برای دفع می باشد . X (اسفند ۸۵)
- ب. واکنش سنتز آسپارژین از اسید اسپارژین
- ج. واکنش تبدیل سرین به گلایسین و عکس .
- ✓✓ پیریدوکسال فسفات (PLP) و تترآ هیدرو فولات (H₄) ← کوآنزیم های واکنش
- د. سنتز پرولین از گلوآتات

(۳) سنتز اسید آمینه غیر ضروری از ضروری :

- أ. سنتز تیروزین از فنیل آلانین تحت تاثیر آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز ← کمبود این آنزیم موجب فنیل کتونوری .
- ب. سنتز اسید آمینه غیر ضروری از ضروری به کمک غیر ضروری :
- أ. سنتز سیستئین و هموسرین از متیونین
- ✓✓✓ هموسیستئین با گرفتن متیل به کمک کوبالامین به متیونین تبدیل می شود .

■ کاتابولیسم Pro ها :

- تعادل مثبت نیتروژن ← میزان مصرف < دفع
- تعادل منفی نیتروژن ← میزان مصرف > دفع ← در جراحی ، پیرها و ورزشکاران

■ بیوسنتز اوره :

- (۱) ترانس آمیناسیون ← به کمک vit B₆ در سیتوزول سلول کبدی
 - (۲) دز آمیناسیون اکسیداتیو ← کوآنزیم فلاوین
 - (۳) اتصال آمونیاک (تایپ مجدد) ← از اسید گوتامیک تولید می شود .
 - (۴) سیکل اوره : ۲ مرحله در میتوکندری و ۳ مرحله در داخل سیتوزول :
- أ. $CO_2 + NH_4^+ \rightarrow$ کرباسیل فسفات
- ب. انتقال کرباسیل به اورنی تین و تولید سیترولین
- ج. تولید آرژینو سوکسینات
- د. تولید آرژنین و فومارات ← فومارات وارد میتوکندری شده و وارد چرخه اسید سیتریک می شود .
- هم آرژنین ← اورنی تین (منتقل به میتوکندری تا چرخه دوباره صورت بگیرد) + اوره
 آنزیم آرژیناز

■ تبدیل اسید آمینه به محصولات خاص :

(۱) گلايسين :

- أ. دخالت در سنتز هم
- ب. دخالت در سنتز کراتين
- ج. دخالت در سنتز پورين ها
- د. اسيدهای صفراوی کنژوگه , گلیکولیک اسید
- ه. بیوسنتز اسیدهیپوریک (بنزوات ← بنزوئیل کوآنزیم ← اسید هیپوریک)

(۲) آلانين :

- أ. کارنوزين (در بافت عضله ی اسکلتی انسان , یک ترکیب هیستیدین - دی پپتید بتا آلانين)
ارگومتیونین + هیستیدین ← کارنوزين
- ب. در سنتز Pro
- ج. هموکارنوزين در مغز وجود دارد : کارنوزين + انسرين (anserine) ← هموکارنوزين

(۳) هیستامین ← از دکربوکسیلاسیون هیستیدین ساخته می شود .

■ سنتز سروتونین : خاصیت انقباض عروق و عضلات صاف را دارد .

۵ هیدروکسی تریپتوفان $\xleftarrow{\text{دکربوکسیلاسیون}}$ سروتونین (۵ هیدروکسی تریپتامین)

■ پلی آمین حیاتی :

- (۱) اسپرمین : پلی مر آمینو بوتان می باشد .
 - (۲) اسپرمیوین : پلی مر دی آمینو پروپان می باشد .
- ⇐ در کاهش دما و فشار خون نقش دارند .

فصل ۱۴ : متابولیسم نوکلئوتیدها

مسیرهای سنتز نوکلئوتید ←

✓ **De novo** ← ساخت نوکلئوتید از مواد اولیه

✓ **Salvage Pahway** (مسیر بازیابی) ← استفاده دوباره از بازهای حاصل از تجزیه اسید نوکلئیک

نوکلئوپروتئین غذا ← هضم Prot آن توسط آنزیم های پروتئولیتیک ← هیدرولیز اسیدهای نوکلئیک در روده توسط (← آنزیم های پانکراس • آنزیم های روده (فسفو دی استراز (← نوکلئوتید ← نوکلئوزید ← قند ۵ کربنه + باز ازت دار .

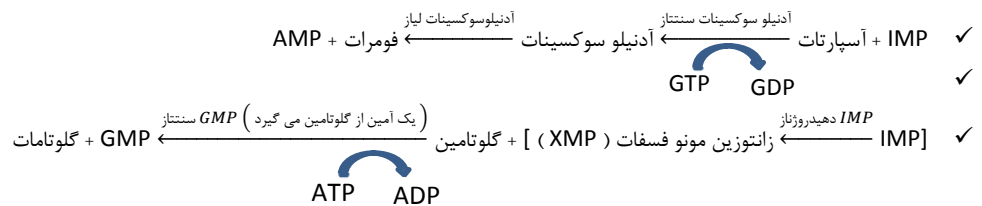
سنتز پورین دارها از راه Denovo

مواد لازم ←

✓ بازپورین ← اسید آمینه (گلوتامین ، گلیسین ، آسپاراتات) ، CO_2 ، N^{10} فرمیل ترا هیدروفولات (THF)

✓ قند ریبوز فسفات ← چرخه ی پنتوز فسفات اما به فرم فعال فسفوریبوزیل پیروفسفات (PRPP) ← ریبوز ۵ مونو فسفات + ATP ← $PRPP$ سنتز AMP + PP

مرحله کنترل کننده ← مرحله ۱ : PRPP + گلوتامین ← فسفوریبوزیل آمیدو ترانسفراز ← فسفوریبوزیل آمین + گلوتامات + PPi ← PPi ← تولید IMP ← ناپایدار ← تبدیل سریع به AMP یا GMP با توجه به شرایط محیط ←



غلظت بالا ←

✓ IMP ← مهار فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز و $PRPP$ سنتز

✓ **GMP** ← مهار فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز و $PRPP$ سنتز • مهار IMP دهدروژناز

✓ **AMP** ← مهار فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز و $PRPP$ سنتز • مهار آدنیلوسوکسینات سنتز

✓ **PRPP** ← فعالیت فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز

✓ **ATP** ← فعالیت مسیر سنتز GMP

✓ **GTP** ← فعالیت مسیر سنتز AMP

سنتز پورین دارها از راه بازیابی :

✓ صرفه جویی در مصرف انرژی

✓ امان ساخت نوکلئوتید در سلول های فاقد آنزیم گلوتامین آمیدوترانسفراز

← راه ۲

✓ نوکلئوزید + ATP ← کیناز → نوکلئوتید + ADP ← مثال گوانوزین کیناز → $ADP + GMP$

✓ بازپورین + $PRPP$ ← فسفوریبوزیل ترانسفراز → نوکلئوتید + PPi ← مثال

○ آدنین + $PRPP$ ← آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز → $PPi + AMP$

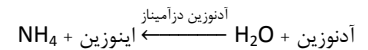
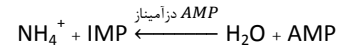
○ هیپوزانتین + $PRPP$ ← $HGPRT$ → $PPi + IMP$

○ گوانین + $PRPP$ ← $HGPRT$ → $PPi + GMP$

* **HGPRT** : هیپوزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز ← کمبود : بیماری لش نیهان

کانابولیسم پورین دارها :

گوانین و هیپوزانتین ← زانتین ← زانتین اکسیداز → اسید اوریک



مواد لازم ←

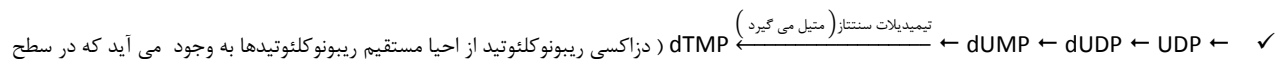
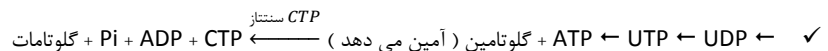
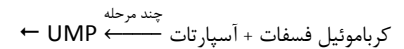
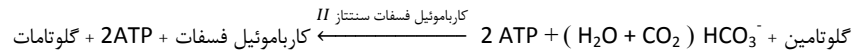
✓ اسید آمینه آسپاراتات

✓ کارباموئیل فسفات

✓ PRPP

حلقه پیریمیدین = آسپاراتات + کارباموئیل فسفات

نمای کلی $\text{OMP} \leftarrow \text{UMP} \leftarrow \text{CMP}, \text{dTMP}$



مولکولی نوکلئوتید دی فسفات انجام پذیر است (

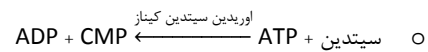
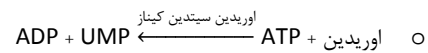
غلظت بالا ←

✓ UMP ← مهار کارباموئیل فسفات سنتتاز II

✓ CTP ← مهار آسپاراتات ترانس کاربامیلاز (مهم در باکتری ها)

سنتز از راه بازایی :

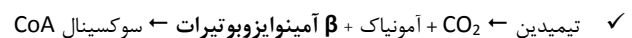
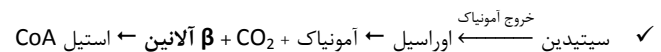
✓ استفاده از نوکلئوتید :



کاتابولیسم :

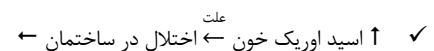
✓ عمدتا در کبد رخ می دهد .

✓ محصول نهایی برخلاف پورین دارها محلول است و به راحتی از ادرار دفع می شود .



اختلالات ←

پورین دارها :

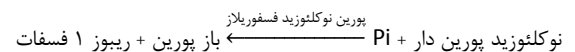


○ PRPP سنتتاز

○ گلوتامین فسفوریبوزیل ترانسفراز ← مهار نشدن توسط غلظت بالای AMP, GMP و IMP

✓ لش نیهان ← کمبود HGPRT ← اوریک اسید اوریک ← خودخوردگی به علت رسوب

✓ نقص ایمنی ← کمبود پورین نوکلئوزید فسفوریلاز ← اختلال در T cell



* پیریمیدین دار ← اوروتیک اسید اوری ← کمبود {اوروتات فسفوریبوزیل ترانسفراز} ← کم خونی و کمی رشد
OMP دکربوکسیلاز

فصل ۱۵: بیوسنتز RNA

RNA ← هم ناقل و ذخیره کننده اطلاعات • هم کاتالیست

۲ نوع RNA ← rRNA , tRNA , mRNA

Francis crick: عنوان اصل بنیادی (Central Dogma) : RNA برای حمل اطلاعات ارثی از DNA به روند بیوسنتز Prot در ریبوزوم

فرآیند سنتز DNA و RNA ←

✓ تشابه:

- مراحل کلی: شروع، طویل شدن، خاتمه (۵' به ۳')
- کمپلکس آغازی چند عنصری بزرگ
- پیروی از قانون واتسون کریک در مورد جفت شدن بازها

✓ تفاوت:

- DNA در U و RNA در T
- ریبونوکلیتیک در RNA، دزوکسی ریبونوکلیتیک در DNA
- Primer در سنتز RNA دخالت ندارد.
- بازه ی رونویسی کوچک است (قسمت کوچکی از DNA) ولی در همانندسازی کل ژنوم
- غلط گیری در رونویسی نداریم ← خطا ۱ در ۱۰^۴ یا ۱۰^۵

RNA پلی مرز = RNA پلی مرز وابسته به DNA ←

✓ محتوی روی

✓ نیاز به ←

- ۴ نوع ریبونوکلوئزید - ۵' - تری فسفات (ATP - GTP - CTP - UTP) .
- Mg (منیزیم)

✓ اضافه کردن نوکلئوتید به هیدروکسیل ۳' انتهای زنجیره .

✓ رشته الگو = رشته منفی = رشته ی DNA که از آن رونویسی می شود .

✓ رشته غیر الگو = رشته مثبت = زنجیره مکمل رشته الگو = رشته ی رمز دار (Coding Strand)

✓ در E.Coli ← هر سه RNA را از روی DNA الگو می سازد .

نکته: هیدروکسی = نوکلئوفیل ← حمله به فسفات نوکلئوزید تری فسفات ← آزاد سازی پیروفسفات

نکته: علت نامگذاری رشته رمز دار = مثل رونوشت اولیه ی RNA است . با این تفاوت که به جای U , T دارد .

* RNA پلی مرز مسئول سنتز RNA در E.Coli ← ۴ زیر واحد ←

✓ 2Xα ← جهت تجمع Prot مرکزی و اتصال پیشبر

✓ 1Xβ = مرکز کاتالیک آنزیم

✓ 1Xβ' ← اتصال به زنجیره الگو

✓ 1XW ← محل ناشناخته

← α₂ββ'W = آنزیم مرکزی

* فاکتور سیگما ← در جهت شناخت Promotor (پیش بر) توسط پلیمرز و آغاز رونویسی در ابتدای ژن توسط اتصال به ۲ توالی ۱۰- و ۳۵- ←

✓ E.Coli ← ۶۰

✓ رونویسی ژن شوک حرارتی: 6³²

* هولوآنزیم = آنزیم کامل = آنزیم مرکزی + فاکتور سیگما

* Promotor = پیش بر: جایگاه اتصال اولیه RNA پلی مرز در DNA

برای بالادست جایگاه آغاز رونویسی ۲ دسته از ردیف ← در ژن های متنوع مشابه هم ←

✓ ۶ نوکلئوتید

✓ در نواحی ۱۰- و ۳۵-

نقطه آغاز رونویسی: همیشه پورین است و اغلب آدنین ← مبدا شماره گذاری از

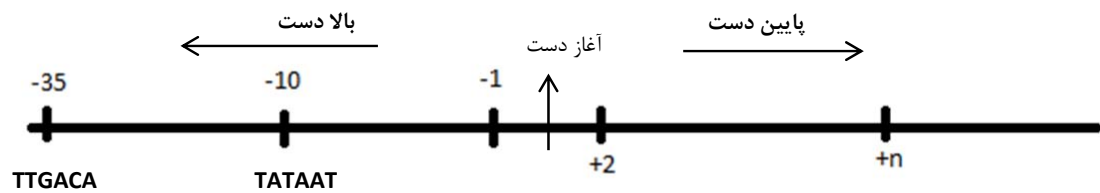
✓ +۱ به طرف راست یا پایین دست

✓ ۱- چپ یا بالادست

۱۰ باز بالادست آغاز ← توالی ۶ نوکلئوتیدی (TATAAT) = توالی -۱۰ = پرایمنوباکس (Pribnowbox)

* ۱- بلافاصله بالای نقطه آغازی نیست.

۳۵- ← توالی ۶ نوکلئوتیدی ← TTGACA = توالی -۳۵



رونویسی پروکاریوت ها: شناسایی پیشبر توسط RNA پلی مراز = [میل ترکیبی کم و غیر اختصاصی اتصال DNA ← حرکت در طول DNA ← شناسایی پیشبر] ← اتصال با میل ترکیبی بیشتر

* کمپلکس بسته = اتصال اولیه بین پلیمراز و پیشبر = چون DNA هنوز باز نشده.

اتصال پلی مراز به جایگاه آغاز ← جدا کردن ۱۵ جفت باز DNA اطراف جایگاه آغاز ← کمپلکس باز ← الگو شدن یک زنجیره ← * RNA پلی مراز دارای ۲ جایگاه برای نوکلئوزید ۳ فسفات:

✓ آغازی ← متصل به پورین تری فسفات GTP / ATP

✓ طویل شونده ← پر شدن با نوکلئوزید تری فسفات که استعداد تشکیل پیوند هیدروژنی با باز بعدی در رشته DNA را داشته باشد.

* اتصال نوکلئوزید تری فسفات آغازی با باز مکمل (+۱) توسط آنزیم تشکیل پیوند ←

* حمله ی نوکلئوفیلی گروه اکسیژن ۳' اولین نوکلئوتید به فسفات دومین نوکلئوتید ← پیوفسفات جدا می شود ← تشکیل پیوند فسفو دی استر

← دست نخورده باقی ماندن گروه ۵' تری فسفات واحد اولی مولکول RNA تازه سنتز شده به صورت پیروفسفات شکسته نشده

← * جدا شدن هولوانزیم (RNA پلی مراز) و واحد سیگما از هم ← پس از اضافه شدن ۱۰ نوکلئوتید به هم

← آنزیم هولو جدا می شه، آنزیم مرکزی که Max روند طویل شدن زنجیره را انجام می دهد حرکت کرده و RNA را با توجه به DNA سنتز می کند.

← لازمه ی سنتز RNA توسط RNA پلی مراز، باز شدن دو رشته DNA در یک فاصله کوتاه و ایجاد حباب رونویسی (E.Coli ← ۱۷ جفت باز)

← ایجاد یک هیبرید DNA-RNA کوتاه

← رشد زنجیره RNA در جهت ۵' به ۴' و رشته ی الگو ۳' به ۵'

← ایجاد ابرپیچ مثبت در جلوی RNA پلی مراز از روی DNA و ابرپیچ منفی پشت سر حباب همانند سازی که توسط آنزیم های توپوایزومراز آزاد می شوند.

← طویل شدن رونوشت توسط RNA پلی مراز در E.Coli ← ۵۰ تا ۹۰ نوکلئوتید در ثانیه.

* نکته: سرعت همیشه ثابت نیست و در نقاط مختلف کاهش یا توقف هست.

ختم بیوسنتز:

✓ به خوبی شناخته نشده.

✓ دو مکانیسم برای پروکاریوت ها ←

○ وابسته به پروتئین رو (Rho)

○ مستقل از پروتئین رو (Rho)

مکانیسم مستقل از پروتئین رو (Rho):

ساده ترین پیام ختم در E.Coli ← توالی های تکراری معکوس GC به دنبال آن ۴ تا ۸ (A) وجود دارد ← ختم رونویسی و تخریب پیوستگی RNA با DNA

* توالی های تکراری معکوس GC ← رونویسی از آن ها ← تشکیل ساختمان سنجاق مو یا حلقه - ساقه ← در اثر جفت شدن بازهای مکمل

* ۴ تا ۸ (A) ← ریشه های آدنیلات در رشته الگو که به ریشه های اوریدیلات در انتهای ۳' RNA رونویسی می شود ← تسهیل جدا شدن RNA از زنجیره الگو در پایین دست

توالی تکرار معکوس GC

مکانیسم وابسته به پروتئین رو (Rho):

← Rho

✓ Prot هگزامر

✓ فعالیت هلیکازی تحریک شونده با RNA و وابسته به ATP

✓ شکستن کمپلکس درحال ساخت RNA-DNA

✓ اتصال آنزیم به ناحیه فراوان C روی زنجیره RNA در حالت ساخت ← حرکت در جهت انتهای ۳' ← باز شدن انتهای ۳' رونوشت از الگو و آزاد شدن

تا اینجا بحث پروکاریوت ها بود از اینجا به بعد بحث یوکاریوت ها (پستانداران) شروع می شود.

RNA پلی مرز وابسته به DNA سلول های پستانداران :

اساس طبقه بندی RNA پلی مرز ها ← عکس العمل نسبت به آلفا آمانتین ←

- ✓ سم پپتیدی مربوط به قارچ آمانیتا فالوپیدس
- ✓ بازدارنده اختصاصی RNA پلی مرز وابسته به DNA در هسته یوکاریوت ها ← آن ها که ←
 - مهار نمی شوند ← گروه A ← I
 - انواع حساس به مقدار کم ← گروه B ← II
 - انواع حساس به مقدار زیاد ← گروه C ← III

RNA پلی مرز I ←

- ✓ در هستک
- ✓ سنتز RNA پری ریبوزومی (Peribosomal RNA) ← مسئول بیوسنتز پیش ساز RNA ریبوزومی ← 18S , 5.8S , 28S

RNA پلی مرز II ←

- ✓ در نوکلئوپلاسم
- ✓ بیوسنتز پیش ساز RNA پیک (hnRNA) + RNA کوچک هسته ای snRNA

RNA پلی مرز III ←

- ✓ در نوکلئوپلاسم
- ✓ بیوسنتز RNA + tRNA ریبوزومی 5S

← Promotor

✓ RNA پلی مرز I ← در گونه های مختلف ← متفاوت

✓ RNA پلی مرز II ←

- توالی TATAAAAT که ۲۵ جفت باز در قسمت بالادست جایگاه آغاز است = TATA یا هوگنس باکس (Hogness box) = در تعداد کمی نیست .
- توالی عمومی ناحیه -۷۵ = CAAT = جعبه = توالی CG(T/C)CAATCT
- جعبه CG = GGGCGG ← در تعداد کمی

✓ RNA پلی مرز III ← در قسمت پایین دست در داخل خود ژنوم .

* مواردی که جعبه TATA ندارند ← توالی شروع کننده = Inr = Initiator Sequence + عنصر پایین دستی پرموتور = DPE = Downstream Promotor element

* قویترین Promotor ← آن هایی که TATA Box و Inr دارند .

جعبه های CAAT و GC ← تعیین تعداد دفعات رونویسی .

بعضی عناصر تند یا کند کننده ی رونویسی ←

- ✓ Enhancer = افزایش دهنده
- ✓ Repressor = سرکوبگر

آغاز رونویسی در یوکاریوت ها

RNA پلی مرز II به همراه Prot هایی به نام فاکتورهای رونویسی عمومی (General Transcription Factor)

فاکتور رونویسی هدایت کننده RNA پلی مرز II = TF II

اولین فاکتور رونویسی متصل به DNA = TFII D ← زیر واحد ها ←

✓ Prot متصل شونده به TATA

✓ فاکتور های همراه TBP (TAFs) ← Prot شبیه زین ← سطح زین = جایگاه اتصال عناصر

فاکتورهای رونویسی بعدی : TFII A • TFII B

← TFII H ← خاصیت

✓ هلیکازی ←

- امتداد کوتاهی از پرموتور را باز ← شناسایی رشته الگو .
- سنتز چند پیوند فسفو دی استر

✓ کینازی ← فسفریله شدن توالی های تکراری ناحیه C - انتهای بزرگترین زیر واحد RNA پلی مرز II ← آزاد شدن آنزیم از کمپلکس آغازی ← آغاز روند طویل شدن

زنجیره

پیدایش RNA :

مولکول تازه سنتز شده RNA = Primary Transcrip ↑ (رونوشت اولیه)

تغییر آنزیمی روی رونوشت اولیه = پیرایش

پیرایش می شوند رونوشت اولیه ←

✓ mRNA یوکاریوت ها

✓ rRNA & tRNA باکتریایی و یوکاریوتی

Entron ← قطعات غیر کد کننده و Exon ← قطعات کد کننده ← حذف Entron و اتصال اگزون ها = پیوند Splicing

پیدایش RNA ریپوزومی :

پیش ساز = RNA پری ریپوزومی ←

✓ پروکاریوت (باکتری) ← پیش ساز 30S ← ایجاد RNA 16S, 23S, 5S

✓ یوکاریوت ← پیدایش رونویست pre-rRNA 45S در هستک ← متیله شدن گروه های ۲' - هیدروکسیل ← شکسته شدن و تولید rRNA 18S, 28S, 58S

← 5SrRNA

✓ بعنوان یک رونوشت کاملاً مجزا

✓ توسط RNA پلی مرز III ساخته می شود.

پیدایش tRNA :

← tRNA برداشت آنزیمی نوکلئوتیدها از دو انتهای ۵' و ۳' پیش سازهای بلند تر ساخته می شوند.

۱. حذف نوکلئوتید از انتهای ←

✓ ۵' ← ریبونوکلفاز P (RNase P) ← مثالی از یک RNA کاتالیتیک ← در غیاب جز پروتئینی همچنان کار می کند.

✓ ۳' ← ریبونوکلفاز D (RNase D)

۲. اضافه شدن توی نوکلئوتید CCA به انتهای ۳' ← نوکلئوتید ترانسفراز

۳. پیدایش نهایی = تغییر بعضی بازها

پیدایش mRNA :

کنترل پیچیده تر بیان ژن در یوکاریوت ها ← به دلیل : جدایی جسمی و فضای رونویسی و ترجمه .

روند پیدایش شامل :

✓ اضافه شدن 7 متیل گوانوزین (کلاهک) به انتهای ۵'

✓ اضافه شدن Poly A به انتهای ۳'

✓ روند پیوند = Splicing

۱. اضافه شدن کلاهک ←

✓ در مراحل اولیه رونویسی ← وقتی ۳۰-۲۰ نوکلئوتید دارد .

✓ هیدرولیز فسفات انتهایی ← اتصال GMP انتهای ۵' از طریق پیوند تری فسفات ۵' → ۵' غیر معمول (آنزیم = گوانیل ترانسفراز) ← متیله شدن ازت ۷ گوانین

انتهایی (آنزیم ← گوانین - ۷ متیل ترانسفراز • دهنده متیل ← S آدنوزین متیونین)

۲. اضافه شدن Poly A ←

۲۰۰ - ۱۰۰ واحد آدنین در انتهای ۳' یوکاریوت ها ←

✓ توسط DNA کد نمی شود .

✓ توسط Poly A پلی مرز اضافه می شود پس از پایان رونویسی ← ATP = سوستر

۳. پیدایش GU شناسایی توسط اندونوکلفاز ← شکستن ۱۰ تا ۳۰ نوکلئوتید پایین دست AAUAAA ← اضافه شدن Poly A

تعداد اینترون در ←

✓ ژن Prot اکتین ← ۱ تا

✓ ژن زنجیره α و β هموگلوبین ← ۲ تا

✓ ژن لیزوزوم ← ۳ تا

✓ ژن α کلاژن ← بیش از ۵۰ تا

اتصال اگزون ها توسط آنزیم های بیوکننده .

نقش در روند حذف اینترون ←

- ✓ انتهای ۵' اینترون آغاز با GU و انتهای ۳' پایان با AG *
- ✓ ۵ تا ۱۰ واحد باقیمانده در بالادست انتهای ۳' اینترون
- ✓ توالی نقطه ای شاخه ای حاوی A

شرکت در پیوند رونوشت اولیه mRNA ← RNA کوچک هسته ای (SnRNA) (حاوی U فراوان ← U₁, U₂, U₄, U₅, U₆) ← همراه شدن با ۶ تا ۱۰ پروتئین ← تولید ذرات ریبونوکلئوپروتئین کوچک هسته ای (snRNPs) ← جمع شدن ۵ SnRNP بر روی mRNA پیشتاز = تشکیل اسپلیسوزوم (Spliceosome)

۱. اولین پله برای حذف اینترون در گروه II ← شکسته شدن جایگاه پیوندی ۵' رونوشت اولیه mRNA
۲. سپس ← انتهای ۵' اینترون متصل به نوکلئوتید داخل اینترون می شود ← پیوند بین ۵' اینترون و گروه هیدروکسیل ۲' نوکلئوتید آدنین ← ایجاد ساختمان کمند مانند (اینترون تشکیل یک حلقه می دهد) ← شکسته شدن جایگاه پیوندی ۳' و اتصال ۲ اگزون به هم و آزاد شدن اینترون به شکل کمند .

* چگونگی مشارکت اسپلیسوزوم و حذف اینترون گروه ۳

۱. انتهای ۵' ریبونوکلئوپروتئین کوچک هسته ای SnRNP U₁ به جایگاه پیوندی ۵' متصل ← اتصال U₂ به جایگاه نقطه شاخه ای ← الحاق U₄, U₅, U₆ به کمپلکس ← تشکیل اسپلیسوزوم ← نزدیک کردن اگزون ها به هم ← تشکیل حلقه ← حذف اینترون و اتصال اگزون ← تولید mRNA جهت بیوسنتز Prot در سیتوپلاسم
- اثرات موتاسیون در جایگاه پیوند :

موتاسیون در جایگاه پیوند ← پیوند غیر صحیح ← تولید Prot غیر عادی ← β تالاسمی در اثر پیوند ناصحیح mRNA β گلوبولین پیوند متناوب در مولکول mRNA پیشتاز ← تولید Prot های متفاوت ← مکنسیم تولید دسته ای متنوع از Prot ها با یک گروه محدود از ژن

آنزیم های رونوشت بردار معکوس :

در ویروس های RNA دار = رتروویروس ها ← بیشتر میزبان را نمی کشند و انکوژن هستند .
در (تایپ مجدد) ایجاد عفونت ← RNA تک رشته ویروس + آنزیم پلی مرز وابسته به RNA وارد سلول میزبان ← سنتز یک رشته DNA مکمل RNA ویروس ← تخریب رشته RNA در هیبرید RNA-DNA ← جایگزینی DNA به جای رشته RNA ← DNA دو رشته ای در ژنوم میزبان قرار می گیرد ← ادغام ، فعال و رونویسی ← تولید ویروس جدید .

آنزیم رونوشت بردار معکوس ←

- ✓ حاوی Zn²⁺
- ✓ قادر است DNA مکمل انواع مختلفی از RNA را سنتز کند
- ✓ فاقد غلط گیری ۳' به ۵' اگزونوکلئزی ← غلظت زیاد ← ایجاد سوش های جدید
- ✓ کاتالیز ۳ واکنش مجزا ←

- سنتز DNA وابسته به RNA ← نیاز به پرایمر ← یک tRNA سلولی ← که در انتهای ۳' خود با یک توالی مکمل در RNA ویروس ایجاد جفت باز می کند ← ساخت DNA جدید در جهت ۵' به ۳'
- تخریب RNA
- سنتز DNA وابسته به DNA

← RetroVirus

- ✓ سارکوم راس (Rous Sarcoma Virus) = ویروس سارکوم مرغ
- ✓ HIV

آنزیم RNA رپلیکاز ←

- ✓ بعضی باکتریوفاژ های RNA دار ← MS , Rif , FLI , QB
- ✓ RNA آن ها به عنوان mRNA برای سنتز Prot ویروس استفاده می شود .
- ✓ ۴ زیر واحد ←

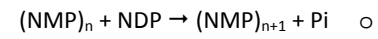
- جایگاه فعال همانند سازی
- ۳ زیر واحد دیگر ← Prot هایی از میزبان که به طور طبیعی در سنتز Prot های سلولی شرکت دارند . ← اتصال به انتهای ۳' RNA

- ✓ RNA رپلیکاز جدا شده از E.Coli آلوده ← تشکیل RNA مکمل RNA ویروس ← الگو شدن RNA مکمل برای RNA رپلیکاز ← تولید RNA زیاد
- ✓ واکنش ۳' → ۵'
- ✓ RNA رپلیکاز نیاز به RNA الگو دارد .

آنزیم پلی نوکلئوتید فسفوریلاز ←

- ✓ تولید یک پلی ریبونوکلئوتید با استفاده از ←
- نوکلئوتیدهای دی فسفات محیط

○ در حضور یون Mg



✓ نیاز به الگو ندارد ← بستگی به فراوانی نوکلئوتیدهای دی فسفات محیط دارد .

✓ ↑ یون Pi ← پیشرفت عکس واکنش ← شکسته شدن رشته های پلی ریبونوکلئوتید

به نظر می رسد سبب شکسته شدن و از بین رفتن mRNA در باکتری می شود .

فصل ۱۶: بیوسنتز پروتئین ها

سه عامل در پیشرفت اطلاعات در رابطه با بیوسنتز پروتئین :

۱. اسید آمینه نشاندار • تزریق به موش و ایجاد پروتئین های نشاندار در موش
۲. فعال شدن اسیدهای آمینه • RNA ناقل (tRNA)
۳. کشف کدون های اسید آمینه طی بررسی های فرانسوی کریک

استحاله کدهای ژنتیکی (degeneration) ← هر اسید آمینه می تواند بیش از یک کدون داشته باشد .

- لوسین و سرین ← ۶ کدون
- گلايسين و آلانين ← ۴ کدون
- متيونين و تريپتوفان ← ۱ کدون

* دو حرف اول کدون ← شاخص های اصلی تعیین کنندگی ویژگی

* UAA , UAG , UGA ← رمز های خاتمه * AUG ← رمز شروع (هم چنین رمز متيونين در وسط زنجيره پلی پپتیدی)

* حداقل ۲۲ tRNA جهت ترجمه تمام ۶۱ کدون اسیدهای آمینه مورد نیاز است (۳ تا کدن هم رمزهای خاتمه هستند , جمعاً ۶۴ کدون)

لغزش (Wobble): ممکن است باز سوم کدون mRNA (3') با باز اول آنتی کدون موجود بر روی tRNA (5') به صورت غیراستاندارد جفت شوند .

* آنتی کدون A یا C ← جفت باز اختصاصی ← شناسایی یک کدون

* آنتی کدون U یا G ← شناسایی دو کدون

* آنتی کدون اینوزین (I) ← شناسایی سه کدون

شکل (تایپ مجدد)

جایگاه لغزش آنتی کدون	C	A	G	U	I
بازهای امکان پذیر برای	G	U	C	A	C
شناسایی بر روی mRNA			U	G	A
					U

جایگاه لغزش کدون بر روی mRNA	C	A	G	U
بازهای امکان پذیر برای شناسایی بر	G	U	C	A
روی mRNA	I	I	U	G
				I

مراحل بیوسنتز پروتئین :

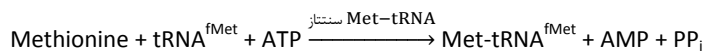
۱. فعال شدن اسید آمینه
۲. آغاز
۳. طولی شدن
۴. ختم و آزاد شدن

۱. فعال شدن : ترکیب آمینواسید با ATP و تولید آمینواسیل-آدنیلات (جسم واسط) و سپس تولید آمینواسیل - tRNA :

آمینو اسید + ATP + tRNA ← آمینواسیل - tRNA + AMP + PP_i

* آزیب آمینواسیل-tRNA سنتتاز دارای چهار مرکز متفاوت برای اصلاح اشتباهات است : ۱. بسته شدن • ۲. اتصال tRNA • ۳. اتصال ATP • ۴. ورود آب جهت هیدرولیز آمینواسیل آدنیلات

۲. آغاز :



سنتز پلی پپتیدها در باکتری ها (پروکاریوت ها) نیاز به ۷ مورد دارد :

۱. زیرواحد 30S ریبوزومی • mRNA • ۲. • fMet-tRNA^{fMet} • ۳. سه پروتئین که فاکتورهای شروع کننده نام دارند (IF₁ , IF₂ , IF₃) • ۴. • GTP • ۵. زیرواحد 50S ریبوزومی • ۶. • Mg²⁺ • ۷.

تشکیل کمپلکس شروع در پروکاریوت ها :

• مرحله اول :

- اتصال IF-1 و IF-3 به زیرواحد 30S (IF-3 مانع اتصال زودرس زیرواحدهای 30S و 50S می شود)
- اتصال mRNA به 30S
- شناسایی کدون AUG توسط توالی شاین - والگارنو

• مرحله دوم : اتصال IF-2 و GTP به همراه $fmet-tRNA^{fMet}$ به کمپلکس مرحله اول

• مرحله سوم :

- ترکیب زیرواحد 50S به کمپلکس قبلی (مراحل ۱ و ۲)
- هیدرولیز GTP به GDP و P_i
- ترک هر سه فاکتور آغازی (IF1 , IF2 , IF3)
- ایجاد ریبوزوم 70S

توالی شاین - دالگارنو : توالی ۴ تا ۹ باز پورین که ۸ تا ۱۳ جفت باز در سمت 5' کدون شروع بر روی mRNA قرار دارد . این توالی با یک توالی غنی از پیریمیدین در نزدیکی 3' مولکول SrRNA 16 زیر واحد 30S ایجاد جفت باز می کند .

شروع در سلول های یوکاریوت : حداقل ۹ فاکتور آغازی دارند • اتصال کمپلکس eIF4F (شامل eIF4A , eIF4G , eIF4E) به کلاهک 5' • توالی شاین - دالگارنو وجود ندارد • نزدیک ترین AUG به انتهای 5' انتخاب می شود • تسهیل انتخاب AUG توسط توالی کوزاک (Kozak : 5' ACC AUGG 3')

۳. طول شدن :

۱. اتصال آمینواسیل - tRNA به جایگاه A (نحوه اتصال tRNA : آزمون و خطا)

- a. $EF-TU + GTP-tRNA \leftarrow$ آمینواسیل - tRNA + $EF-TU + GTP$
- b. اتصال دومین آمینواسیل - tRNA به جایگاه A \leftarrow هیدرولیز GTP
- c. بازیافت GTP : $TU-GDP \leftarrow TU-TS \leftarrow TU-GTP$

۲. تشکیل پیوند پپتیدی : واکنش توسط آنزیم پپتیدیل ترانسفراز 50S صورت می گیرد (احتمالاً زیر واحد 23S) • انتقال گروه فرمیل متیونین آغازی از tRNA خود

به گروه آمینو دومین اسید آمینه موجود بر روی جایگاه A

۳. جا به جایی : جا به جایی ریبوزوم به اندازه یک کدون به جانب انتهای 3' مولکول mRNA • در پروکاریوت نیاز به EF-G (ترانس لوکاز) دارد .

* در یوکاریوت ها به جای فاکتورهای طولیل کننده EF-TU , EF-TS , EF-G به ترتیب فاکتورهای طولیل کننده $eEF-1\alpha$, $eEF-1\beta\gamma$ و $eEF-2$ را داریم .

۴. ختم بیوسنتز :

• UAA , UAG , UGA رمزهای پایان (بی معنی برای tRNA ها)

• شناسایی رمزهای پایان توسط عوامل آزادکننده (پروتئین های خاص)

• پروکاریوت ها :

○ RF-1 : قادر به شناسایی UAA و UAG

○ RF-2 : قادر به شناسایی UAA و UGA

○ RF-3 : قادر به شناسایی کدون های ختم نیست (همکاری با RF1 و RF2)

• یوکاریوت ها :

○ eRF-1 : قادر به شناسایی هر سه کدون ختم است .

○ eRF-3 : قادر به شناسایی کدون های ختم نیست .

• فاکتورهای آزاد کننده متصل به کدون ختم \leftarrow تحریک هیدرولیز tRNA و پلی پپتیداز از جایگاه P

• آزاد شدن پلی پپتید و جدایی زیرواحد های ریبوزومی و mRNA

به طور خلاصه :

Role	Prokaryotes (translation factor)	Eukaryotes (translation factor)
Initiation	IF-1 , IF-2 , IF-3	elf-1 , elf-1A , elf-2 , elf-2B , elf-3 , elf-4A , elf-4B , elf-4E , elf-4G , elf-5
Elongation	EF-TU , EF-TS , EF-G	elf-1 α , eEF-1 $\beta\gamma$, eEF-2
Termination	RF-1 , RF-2 , RF-3	eRF-1 , eRF-3

انرژی مصرفی در بیوسنتز پروتئین :

✓ دو تا ATP : در جریان تشکیل آمینواسیل - tRNA (برداشت پیروفسفات از ATP و هیدرولیز PP_i بعدی به فسفات معدنی توسط پیروفسفاتاز)

✓ دو تا GTP: فرارگرفتن آمینواسیل - tRNA در جایگاه A و یکی هم برای جایجایی (translocation)

✓ (جمعاً ۴ پیوند برای تشکیل هر پیوند پپتیدی)

پلی ریبوزوم یا پلی زوم (Polysome): گروه های ریبوزومی اتصال یافته به مولکول mRNA

علت تشکیل پلی زوم ها: عمر کوتاه mRNA (به علت عملکرد نوکلئازها) و تسریع در ساخت پلی پپتید

پروتئین های مداخله گر ← حلقوی کردن mRNA ← نزدیک شدن دو انتهای 5' و 3' mRNA ←

فیزیولوژی مقدمات

فصل ۱: غشاء سلول و ساختار آن

توصیه: جزئیات بیوشیمیایی از نظر آزمون فیزیولوژیکی کم ارزش می باشد و بیان آن را به منظور ایجاد تصویری درست از غشاء سلول است و حفظ همه ی جزئیات ضروری نیست.
ساختار غشاء سلولی:

- ✓ لیپیدها: فسفولیپید (PL) ← ۲۵٪ • کلسترول (Chol) ← ۱۳٪ • گلیکولیپید (GL) ← ۴٪
- ✓ کربوهیدرات (CHO)
- ✓ پروتئین (Pro)

توضیح بیشتر:

- ✓ **PL-1**: بخش قطبی مولکول CH_3 و HN^+ و PO_4^- می باشد که توسط گلیسرول به دو اسید چرب (با ۱۲ تا ۲۴ کربن) متصل است. یکی از اسیدهای چرب اشباع و دیگری حاوی یک یا چند باند دوگانه از نوع Cis می باشد.
- PL های اصلی غشا**: فسفاتیدیل کولین (بیشتر در لایه خارجی) • فسفاتیدیل آمین (بیشتر در لایه داخلی) • اسفنگومیلین (بیشتر در بافت عصبی)
- عدم قرینگی**: بعضی PL ها در لایه خارجی غشا بیشتر هستند و برخی نیز در لایه داخلی، همچنین GL ها فقط در لایه خارجی وجود دارند. پس در دو لایه غشاء سلولی عدم قرینگی وجود دارد.
- ✓ **Chol - 2**: سر قطبی مولکول دارای OH می باشد و حلقه استرولی و زنجیره هیدروکربنی، بدنه غیر قطبی مولکول را ایجاد می کند. این مولکول در لایه لای PL قرار گرفته و سیالیت غشا را کنترل می کند.
- ✓ **GL-3**: بیشتر از نوع گلیکوزید می باشند که حاوی الیگوساکاریدهایی همراه باقی مانده ی اسید سیالیک می باشند (پس بار منفی دارند)
- ✓ **عملکرد GL ها در غشا**:

- حضور در غشاء قاعده ای سلولها (مخصوصاً اپی تلیال) و حفاظت از آن ها در مقابل تغییرات PH و اثر بعضی آنزیم ها
- به دلیل بار الکتریکی منفی، در تنظیم غلظت یون ها مخصوصاً Ca در اطراف سلول، موثر می باشند.
- گاهی به صورت گیرنده سلولی عمل می کنند.

پروتئین های غشایی:

- **سرتاسری (Transmembrane)**: این Pro ها تمام طول غشا را طی کرده و در ساختار خود یک یا چند α هلیکس دارند. اکثراً نقش کانال یا حامل و یا گیرنده سلولی دارند.
- **سرتاسری (Integral)**: در مقابل Peripheral قرار داشته و شامل
 ۱. گروه بالا
 ۲. Pro هایی که توسط گروه های لیپیدی متصل به غشا هستند.
 ۳. Pro هایی که توسط روش استخراج Pro (شکستن برهمکنش Pro ها) از غشاء جدا نمی شوند، می باشند.
- **محیطی (Peripheral)**: Pro هایی که توسط اتصالات غیر کوالان به لبه داخلی یا خارجی یا Pro های سراسری غشاء متصل هستند می گویند که با روش استخراج Pro از غشا جدا می شوند.

کربوهیدرات ها:

- ✓ به صورت متصل به Lip و یا Pro هستند و فقط در لایه خارجی وجود دارند. مجموعه کربوهیدرات های سطح خارجی غشا را گلیکوکالیکس می گویند.
- ✓ **عملکرد**: حفاظت در مقابل تخریب شیمیایی و مکانیکی و جلوگیری از تداخلات ناخواسته Pro-Pro و همچنین وظایف GL ها.

فصل ۲: انتقال مواد از عرض غشاء سلول

وظایف سیستم انتقال مواد :

۱. تنظیم حجم سلول و PH داخل سلول
۲. تامین مواد مغذی برای سلول و خارج کردن مواد زائد
۳. ایجاد گرادیان های یونی که برای تحریک پذیری عصب و عضله و انتقال مواد ضروری است .

* سیستم های انتقال مواد بر اساس اندازه ی مواد به دو دسته تقسیم می شوند ←

- ✓ **انتقالات میکرومولکولی** : شامل انتقال مولکول های کوچک و یون ها
- ✓ **انتقالات ماکرومولکول ها** : شامل انتقال مولکول ها و ذرات بزرگ

نکات اولیه :

✓ وجود Pro های غشایی به غشاء سلولی اختصاصیت عمل می بخشد و نیز توانایی ایجاد گرادیان الکتروشیمیایی به غشا می دهد .

✓ **انواع پروتئین های غشایی (عملکردی)** ←

- **حامل** : اتصال به ماده گذرکننده , اختصاصیت بیشتر , کند
- **کانال** : عدم اتصال به ماده , اختصاصیت کمتر , سریعتر

✓ **انتقال از نظر انرژی** ←

○ **فعال** : فقط توسط Pro حامل صورت می گیرد و برخلاف شیب الکتروشیمیایی ماده است .

○ **غیر فعال** : انتشار ساده و تسهیل شده را شامل می شود . (توضیح در ادامه)

انتشار : این اتفاق طبق حرکت براونی مولکول ها می باشد . حرکت مواد (جهت انتشار) در تمامی جهات است . اما جریان خالص (net flow) از محیط غلیظ به رقیق است . در کل انتقال ماده از جای شلوغ به خلوت بی دردسر تر از برعکس اش است)

قانون اول فیک (Fick) , سرعت انتشار (j) ←

$$j = \frac{dc}{dx} = \frac{C_2 - C_1}{X_2 - X_1}$$

* C_1 غلظت ماده در نقطه X_1 (غلیظ) • C_2 غلظت ماده در نقطه X_2 (رقیق)

* تا اینجا بیشتر معادله سرعت خودمونه (!) , نسبت مکان به زمان = نسبت غلظت به مکان !!

* P : ضریب نفوذپذیری ماده از غشا . $j = -PA(C_2 - C_1) = -P \cdot A \cdot \Delta C$

* معادلات واسط مهم نیستند . (صفحه ۱۲ درسامه)

انتشار ساده :

✓ موادی که فاقد بار الکتریکی هستند و اندازه ی کوچک نیز دارند توسط فرآیند حل شدن به راحتی از عرض غشا عبور می کنند . جریان ماده تا اینجا ادامه می یابد که غلظت ماده در دو طرف غشا یکسان گردد .

✓ **عوامل موثر** : اندازه مولکول , میزان حلالیت در غشا , میزان اختلاف غلظت

✓ **مثال** : انتشار ساده اکسیژن و CO_2 , که حلالیت CO_2 از اکسیژن بسیار بیشتر است و سرعتش ۲۰ برابر اکسیژن است .

انتشار تسهیل شده : این انتشار نیز در جهت گرادیان الکتروشیمیایی می باشد (غیر فعال) ولی این بار مواد عبور کننده شامل ماکرومولکول ها , مثل قند و اسید آمینه و یون ها (که به علت هیدراته شدن بزرگتر هم شده اند) می باشند که توانایی عبور از غشاء لیپیدی را ندارند پس , یون ها از کانال ها و قند و اسید آمینه از حامل ها برای عبور استفاده می کنند .

نکته : سرعت انتقال مواد در انتشار ساده به صورت خطی متناسب است با اختلاف غلظت ماده ولی در انتشار تسهیل شده به دلیل محدودیت تعداد کانال ها و حامل ها , این تناسب خطی کامل نیست . یعنی تا زمانی که کانل ها و حامل ها اشباع نشده اند , رابطه تقریباً خطی است و پس از اشباع شدن , سرعت ثابت باقی مانده , این سرعت را V_{max} می گویند .

* بدیهی است که در شرایط ثابت , با افزایش تعداد کریرها , V_{max} افزایش می یابد . (شکل 4-2 , صفحه ۱۴)

کانال ها و ارتباطات سلولی :

اکثر کانال ها به طور دائم باز نیستند و برای باز شدن به محرک نیاز دارند . محرک های اصلی عبارتند از :

- تغییر ولتاژ
- عوامل مکانیکی مثل کشش دیواره
- اتصال به هورمون ها و نوروترانسمیتر ها و ... (لیگاند)

Gap Junction: از عوامل ارتباط سلول های مجاور می باشد. دارای منفذ بزرگ و نفوذ پذیری بالا و در نتیجه اختصاصیت پایین است. (توضیح در فصل ۵)

آنیوفورها:

مولکول ها کوچک آبریز که اکثراً توسط میکروارگانیسم ها تولید شده و سبب افزایش نفوذپذیری غشا به یک یون خاص می شود. انواع ←

✓ حامل های متحرک یونی: مانند والینومیسین، K^+ را در جهت الکتروشیمیایی جابجا می کند.

✓ حامل های تشکیل دهنده کانال: مانند گرامیسیدین، هر دو مولکول آن تشکیل یک کانال می دهد و محل عبور کاتیون ها می باشد.

اسمز: جریان توده ای آب (Bulk Flow) از خلال غشای نیمه تراوا که بدون مصرف انرژی انجام می شود.

قوانین اسمز:

✓ باید غلظت ذرات در یک طرف غشاء بیشتر از طرف دیگر باشد.

✓ غشا حتماً باید نیمه تراوا باشد، نفوذپذیری به ذرات باید کمتر از نفوذپذیری به آب باشد.

✓ جریان اسمزی تا برابری اسمولاریته دو سوی غشا ادامه پیدا می کند.

نکات اسمزی:

✓ یون ها ذرات مناسبی برای ایجاد جریان اسمتیک هستند به دو دلیل ←

○ نفوذ پذیری کم به غشای لیپیدی

○ اختلاف غلظت در دو سوی غشا

✓ جریان اسمز از محیطی با غلظت آب بیشتر به محیطی با غلظت آب کمتر می باشد.

✓ در واقع فشار اسمزی میزان تمایل محیط غلیظ برای کشیدن آب به سمت خود می باشد.

اسمولاریته: تعداد مول های ماده حل شده در هر لیتر محلول

اسمولالیته: تعداد مول های ماده حل شده در 1 Kg از حلال

توضیح ۱: یک لیتر محلول حاوی یک مول Pro (یک مولکول بزرگ) در مقابل یک لیتر محلول حاوی اوره (یک مولکول کوچک) مولاریته یکسان دارند. اما مولالیته محلول pro بیشتر است، زیرا Pro ذره بزرگتری بوده و از نظر مولالیته آل (حلال) کمتری دارد.

توضیح ۲: در اسمز و اسمولاریته و اسمولالیته، تعداد ذرات حل شده مهم است: پس اگر ماده تفکیک شونده باشد (مثلاً NaCl) و در آب به ذرات بیشتری تفکیک گردد، اسمولاریته \propto است با تعداد ذرات تفکیک شده (یک مول NaCl =)

مسائل بالینی مرتبط با اسمز: ادم ریوی، وبا، اسهال کودکان • معمولاً درمان از طریق: Oral rehydration Therapy صورت می گیرد.

فیلتراسیون:

حرکت حلال (مثل آب) به همراه حل شونده، (مثل نمک) از خلال غشایی با نفوذ پذیری انتخابی می گویند که طبیعتاً همه حل شونده ها از غشا عبور نمی کنند. فیلتراسیون تحت اثر جاذبه یا فشار مکانیکی (هیدرواستاتیک) ایجاد می شود و همیشه از محیط پرفشار به کم فشار می باشد.

تونیسیتی:

اسمولاریته تابعی از تعداد ذرات حل شده است. در حالیکه تونیسیتی تابع کیفیت اسمز ایجاد شده توسط ذرات است. در واقع توانایی محلول برای جذب یا از دست دادن آب است. بطوریکه ←

✓ اگر سلول در محیطی قرار بگیرد که غلظت ذرات آن از ذرات داخل سلولی بیشتر باشد = محلول (محیط) هایپرتونیک بوده، از سلول آب گرفته و سلول چرکیده

✓ اگر سلول در محیطی قرار بگیرد که غلظت ذرات آن برابر ذرات ICF باشد = محلول ایزوتونیک بوده، بدون جابجایی آب، حجم سلول ثابت

✓ اگر سلول در محیطی قرار بگیرد که غلظت ذرات آن از ICF کمتر باشد = محلول هیپوتونیک بوده، سلول آب گرفته و ↑ حجم

توضیح بیشتر مثال:

دو سلول را در دو محیط تصور کنید، به هر دو محیط چند مول از یک ماده خالص اضافه می کنیم. سلول اول به ماده نفوذ پذیر نیست. پس محلول هایپرتونیک و هایپراسمولار می باشد و از سلول آب می گیرد. سلول دوم به ماده مورد نظر نفوذپذیری دارد پس ماده بین محیط و سلول به تساوی تقسیم شده و جابه جایی آب نداریم (ایزوتونیک) اما به دلیل اضافه شدن چند مول ماده به محیط، محلول هایپراسمولار است.

انتقال فعال بر ۲ نوع است ← ۱. فعال اولیه • ۲. فعال ثانویه

انتقال فعال اولیه: در این انتقال یک پروتئین سرتاسری که دارای جایگاه اختصاصی برای یک یا چند ماده خاص و همچنین خاصیت آنزیمی برای هیدرولیز ATP می باشد، درگیر است.

پمپ Na^+-K^+ دارای دو نوع زیر واحد α و β است که نقش β احتمالاً در اتصال به غشا می باشد و α بخش عملکردی است. این پمپ به صورت $\alpha_2\beta_2$ می باشد و زیر واحد α دارای ۳ جایگاه برای سدیم در سطح داخلی و دو جایگاه برای K^+ در سطح خارجی سلول می باشد و نیز جایگاه هیدرولیز ATP در سطح داخلی بوده و Na و Mg به عنوان کوفاکتور این هیدرولیز مطرح هستند.

مکانیسم عمل:

تمایل بالا به Na^+ و ATP و Mg^{2+} ← اتصال به لیگاندها و فعال شدن خاصیت ATPase و هیدرولیز ATP ← فسفریله شدن آمینه اسید آسپاراتات ← تغییر شکل پمپ و بیرون انداختن Na^+ ها ← تمایل بالا به K^+ در حالت این جریر (تایپ مجدد) ← اتصال K^+ و به دنبال آن هیدرولیز پیوند آسپاراتات ← ناپایداری و تغییر شکل پمپ ← داخل کردن 2K^+ .

نکته: هر واحد α با یک ATP سه یون سدیم خارج کرده و 2 یون پتاسیم وارد سلول می کند. به دلیل اختلاف در تعداد یون جا به جا شده. سلول هر بار منفی تر می شود پس این پمپ، پمپ الکتروژنیک محسوب می شود. لازم به ذکر است که این پمپ در برقراری پتانسیل استراحت غشا تحریک پذیر نیز نقش مهمی دارد.

پمپ کلسیم:

این پمپ در غشاء همه ی سلول ها و نیز در ارگانل هایی مثل رتیلولوم سارکوپلاسمیک (SR) و میتوکندری وجود دارد و وظیفه آن پایین نگه داشتن Ca^{2+} داخل سلولی می باشد. در این پمپ دو جایگاه برای Ca^{2+} و جایگاهی نیز برای ATP وجود دارد که با اتصال این مواد و فسفریله شدن پمپ، کلسیم به خارج از سیتوزول (به اندام یا خارج از سلول) فرستاده می شود. در ادامه پمپ با آزد شدن کلسیم دفسفریله شده و به شکل اول خود باز می گردد.

*** سرعت انتقال کلسیم توسط فسفولمبان کنترل می شود.**

انتقال فعال ثانویه:

در این انتقال به طور مستقیم از هیدرولیز ATP استفاده نمی شود بلکه انتقال یک ماده خاص بر خلاف گرادیان الکتروشیمیایی اش همراه می شود و با انتقال ماده ی دیگر که در جهت گرادیان الکتروشیمیایی خود حرکت می کند (تامین کننده انرژی).

در واقع سلول از طریق انتقال فعال اولیه، اختلاف غلظت یک ماده (مثلاً Na^+) را ایجاد می کند، سپس از این شیب به وجود آمده برای انتقال ماده دیگر (مثلاً قند) در خلاف جهت الکتروشیمیایی خودش استفاده می کند.

بسته به جهت انتقال دو ماده، این هم انتقالی می تواند **Symport** یا **AntiPort** باشد.

Symport: مانند هم انتقالی قند یا اسید آمینه با استفاده از شیب سدیم در روده و کلیه و یا هم انتقالی $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ که در سلول های گلیال برای تنظیم PH محیطی کاربرد دارد و در ولتاژهای پایین فعال می شود. و یک سدیم و دو HCO_3^- را با هم به داخل سلول می فرستد. این سیستم الکتروژنیک است.

سیستم Antiport:

✓ سیستم $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ که 3 سدیم در خارج به آن وصل می شود و یک کلسیم در داخل و در خارج کردن یون های کلسیم در بسیاری از سلول های تحریک پذیر همکاری می کند

✓ **Antiport های تنظیم کننده PH :**

- پمپ $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ که در قسمت دیستال نفرون وجود داشته و انتقال یک به یک این دو یون را برعهده دارد (Exchange)
- سیستم $\text{Na}^+ - \text{Driven Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ در این سیستم ورود Na^+ و HCO_3^- همراه با خروج Cl^- و H^+ از سلول بوده که انرژی آن از شیب سدیم تامین می شود.
- سیستم $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ Exchange ← این سیستم مستقل از سدیم عمل می کند. HCO_3^- برخلاف شیب به ECF فرستاده شده و Cl^- در جهت شیب الکتروشیمیایی اش به داخل سلول می آید. (جدول صفحه ۲۶)

انتقال ماکرومولکول ها: بر دو نوع است ←

- ✓ اندوسیتوز
- ✓ اگزوسیتوز

اندوسیتوز: ورود مواد به داخل سلول بوده و اشکال اصلی آن فاگوسیتوز و پینوسیتوز می باشد.

- **پینوسیتوز یا نوشیدن سلولی:** وزیکول های کوچک برای انتقال مواد ریز محلول در آب و همچنین **Pro** ها و دیگر درشت مولکول ها کاربرد دارد و در واقع با چسبیدن این مواد به غشا سرعت پینوسیتوز افزایش می یابد.
- **اندوسیتوز** می تواند به صورت وابسته به گیرنده یا غیر وابسته به گیرنده باشد. در فرم وابسته به گیرنده، گیرنده در یک فرورفتگی غشایی قرار داد که این ناحیه توسط پروتئین کلاترین پوشش دار می شود، به محض اتصال لیگاند به گیرنده فرورفتگی بیشتر می شود و در نهایت به وزیکول درون سلولی تبدیل می شود. پس از اتصال لیزوزوم به وزیکول کلاترین و برخی گیرنده ها مثل گیرنده **LDL** به غشا بر می گردند ولی برخی دیگر مثل گیرنده هورمون رشد توسط لیزوزوم به همراه محتویات وزیکول هضم می شود.
- **اندوسیتوز مهم است در فرآیندهای:** تغذیه سلولی، گیرنده هورمون رشد و **LDL** و انسولین، ورود سم دیفتری و ...
- **فاگوسیتوز:** بلعیدن میکروارگانیسم ها، دیگر سلول ها، یا باقی مانده های سلولی حاصل از تخریب دیگر سلول ها را گویند. این توانایی فقط در برخی سلول ها وجود دارد (مثل ماکروفاژ ها و نوتروفیل ها)
- **اگزوسیتوز:** بالعکس اندوسیتوز بوده و مکانیزم عمومی برای ترشح نوروترانسمیتر ها و هورمون ها و آنزیم ها می باشد و باعث افزایش غشاء سلول نیز می گردد.

هم در اندوسیتوز و هم در اگزوسیتوز انرژی مصرف می شود.

انتقال از سلول های اپی تلیال:

در سلول های اپی تلیال که دارای سطح لومن می باشند، انتقال مواد از دو مسیر کنار سلولی و درون سلولی صورت می گیرد.

انتقال خارج سلولی: آب و مواد محلول در آن از بین اتصالات محکم بین سلول های اپی تلیال عبور می کنند. کنترل روی این مسیر کم است.

انتقال داخل سلولی: در این نوع انتقال معمولاً مواد با هم انتقالی وارد سلول شده (Na⁺, گلوکز, اسید آمینه و ...) و سپس یون ها از طریق پمپ های موجود در غشای قاعده ای - جانبی از سلول خارج می شوند تا اختلاف غلظت برای ورود دوباره یون ها حفظ شود. در ضمن گلوکز و اسید های آمینه معمولاً از طریق انتشار تسهیل شده از غشا قاعده ای از سلول خارج می شوند.

فصل ۳: Resting Membrane Potential

در سلول زنده بین داخل سلول و خارج آن اختلاف پتانسیل وجود دارد. بطور قراردادی پتانسیل مایع خارج سلولی صفر در نظر گرفته می شود. پس پتانسیل داخل سلول همیشه در حالت استراحت منفی است، گستره ی این منفی بودن در گلبول قرمز 9- mv و در سلول های پورکنز به 100- mv می رسد.

عوامل ایجاد کننده RMP:

- ✓ مهمتر: دیفیوژن یون ها
- ✓ انتقال فعال (پمپ های الکتروژنیک)

توضیح:

می دانیم که غلظت K^+ در داخل سلول بسیار بیشتر از غلظت آن در خارج سلول است، پس اگر غشا تنها به K^+ نفوذپذیر بود، K^+ طبق گرادیان غلظتی به ECF نشت می کرد. با خروج هر K^+ یک بار مثبت به خارج سلول اضافه می شود که با فرض عدم عبور آنیون ها از غشا، یک بار منفی داخل سلول باقی می ماند، این جریان ادامه پیدا می کند تا اینکه بار منفی داخل سلول مانع از خروج K^+ با بار مثبت می گردد، یعنی گرادیان غلظتی با گرادیان الکتریکی برابر می شود و جریان خالص K^+ صفر می شود.

در این لحظه تعادل اگر اختلاف پتانسیل K^+ را بخواهیم برابر است با:

$$E_K = -61 \text{Log} \frac{[K]_i}{[K]_o} = -94 \text{ mv}$$

پتانسیل تعادلی نرنست:

این پتانسیل برای سدیم (به تنهایی) برابر است با: $E_{Na} = -61 \text{Log} \frac{[Na]_i}{[Na]_o} = +61 \text{ mv}$

در شرایط فیزیولوژیک پتانسیل غشا (90-) با پتانسیل پتاسیم (94-) فاصله دارد. پس پتانسیل استراحت تعادلی نیست.

اگر اصلی ترین یون های سازنده RMP را با هم در نظر بگیریم. رابطه ی میدان ثابت به وجود می آید:

$$E_M = -\frac{RT}{ZF} \text{Ln} \frac{P_{Na}[Na]_i + P_K[K]_i + P_{Cl}[Cl]_o}{P_{Na}[Na]_o + P_K[K]_o + P_{Cl}[Cl]_i}$$

P = ضریب نفوذ پذیری • i = غلظت داخل سلولی • O = غلظت خارج سلولی • R = ثابت گازها • T = دمای مطلق • F = عدد فارادی • Z = ظرفیت یون

نفوذپذیری متفاوت غشا به یون ها: $K^+ > Na^+ > Cl^-$ = 0.45 > 0.04

اگر پمپ Na-K مهار کنیم پتانسیل غشا از 90- به 86- می رسد. پس پمپ هم تاثیر اندکی 4 mv روی RMP دارد (عامل دوم)

نکته: مهار پمپ Na-K در دراز مدت سبب برهم خوردن غلظت های یونی و در نتیجه RMP خواهد شد.

نکته: اساس اختلاف پتانسیل در دو سوی غشا = تفاوت غلظت یون ها و تفاوت نشت یون های از غشا

فصل ۴: پتانسیل عمل

توضیح: به طور معمول ۱ سوال از ۳ سوالی که از فیزیولوژی مقدمات طرح می شود مربوط به فصل ۳ و ۴ است. درک این دو فصل در فهم چند فصل بعدی نیز لازم است.

Action Potential: تغییر سریع و ناگهانی و منتشر پتانسیل سلول تحریک پذیر به سمت مثبت تر شدن، بعد از تحریک شدن توسط محرک و سپس بازگشت پتانسیل سلول به

پتانسیل طبیعی به همان سرعت (نبزه AP)

بافت تحریک پذیر: بافتی که توانایی تولید پتانسیل عمل را دارد (عصب، عضله) و دارای دو قابلیت می باشد ←

✓ تحریک شدن: کاهش قدر مطلق پتانسیل سلول و ایجاد AP در اثر محرک

✓ هدایت AP: انتشار AP در طول سلول

انواع محرک ها: ۱. الکتریکی • ۲. مکانیکی (کشش) • ۳. شیمیایی (نوروترانسمیتر و هورمون) • ۴. حرارتی

دو خصوصیت هر محرک:

✓ Duration: مدت زمان تحریک

✓ Intensity: شدت محرک

در صورتی که محرک Duration و Intensity کافی داشته باشد، موجب مثبت تر شدن پتانسیل غشا تا ولتاژ آستانه (ولتاژ بحرانی) می گردد. با عبور پتانسیل غشا از حد آستانه، بقیه ی کانال های سدیمی نیز باز شده و پتانسیل تشکیل یک قله می دهد. این مثبت تر شدن پتانسیل سلول را دپولاریزاسیون می گویند. در مرحله ی بعدی با باز شدن کانال های پتاسیمی پتانسیل غشا به شدت به سمت منفی می رود که به آن رپولاریزاسیون می گویند.

نکته ←

- در صورت عدم کفایت محرک، AP ایجاد نشده و پتانسیل غشا بطور موضعی، تغییر ناپایداری خواهد داشت.
- بدیهی است که هر چه Duration اثر محرک افزایش یابد، به شدت کمتری برای ایجاد AP نیاز است و برعکس.
- حداقل ولتاژی که می تواند در یک سلول تحریک پذیر، AP ایجاد کند "رئوباز" می نامند. (شکل ۴-۱، صفحه ۳۷)
- اگر ولتاژ رئوباز را دو برابر کنیم، زمان لازم برای تحریک سلول را "کروناکسی" می گویند.

کانال های سریع سدیمی در AP:

این کانال های حساس به ولتاژ دارای دو دریچه می باشد.

✓ M-gate: یا دریچه فعال شدن، که در حالت استراحت (RMP) بسته می ماند.

✓ H-gate: یا دریچه غیر فعال شدن، که در حالت استراحت (RMP) باز است.

رسیدن ولتاژ به حد آستانه، باعث باز شدن سریع M-gate و بسته شدن آهسته ی H-gate می شود، در نتیجه بعد از باز شدن M-gate و قبل از بسته شدن H-gate یون های سدیم می توانند به سلول وارد شوند. بطوریکه در این زمان (که دو دریچه باز است) سدیم با گرادیان الکتریکی ۹۰ میلی ولت (چون پتانسیل غشا = ۹۰- است) و پتانسیل شیمیایی (ناشی از اختلاف غلظت) 60mv به داخل سلول هجوم می برد (۹۰ + ۶۰ = ۱۵۰ mv). وقتی پتانسیل غشا در اثر ورود سدیم به صفر برسد، تنها عامل حرکت یون های سدیم به داخل، گرادیان شیمیایی می باشد و در واقع از اینجا به بعد گرادیان الکتریکی به صورت عامل مخالف حرکت سدیم به داخل عمل می کهد. میدان مغناطیسی خاصی از عبور یون های سدیم از کانال های باز باعث باز شدن کانال های بسته ی کناری می شود. با رسیدن پتانسیل غشا به ۳۰ mv+ تقریباً حرکت یون های سدیم به داخل متوقف می شود، نه به دلیل رسیدن به تعادل یونی، بلکه به دلیل بسته شدن دریچه های H-gate کانال های سدیمی.

کانال های پتاسیمی در AP

با رسیدن پتانسیل سلول به حد آستانه، نه تنها کانال های سدیم ی، بلکه کانال های پتاسیمی نیز باز می شوند. اما کانال های K⁺ بسیار آهسته علل می نمایند، بطوریکه در قله (peak) پتانسیل عمل این کانال ها به طور کامل باز می شوند و رپولاریزاسیون را با خروج یون های K از سلول رقم می زنند. در اواسط فاز رپولاریزاسیون سرعت کاهش پتانسیل غشا کاهش می یابد (کاهش شیب). علت این امر کاهش نفوذپذیری به یون های پتاسیم است، نام این مرحله After depolarization می باشد

پس از رسیدن پتانسیل غشا به RMP کانال های پتاسیمی بسته می شوند و در کانال های سدیمی نیز M-gate بسته شده و H-gate باز می شود. (به حالت استراحت باز می گردد برای پاسخگویی به تحریک بعدی - Recharge)

بعد از این مرحله پتانسیل غشا کمی از حالت عادی منفی تر می گردد که به این مرحله After hyperpolarization می گویند. این مرحله توسط کاهش فعالیت پمپ Na⁺/K⁺ جبران می گردد..

سه نوع کانال پتاسیمی وجود دارد:

✓ Delayed Rectifier K⁺ channel که در بالا توضیح داده شد.

✓ Early K⁺ Channel: با دپولاریزاسیون سلول باز شده و سرعت تشکیل AP را در هر سطحی کاهش می دهد و ارتباط بین شدت تحریک و فرکانس پتانسیل عمل برقرار می کند.

✓ **Ca²⁺-activated-K channel**: فقط در سلول های عصبی وجود دارد و تعدیل پاسخ یا به گونه ای Habituation را ممکن می سازد در غشاء سلول های عصبی کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ وجود دارد که در زمان تحریک باعث ورود Ca^{2+} به داخل سلول می گردد. در صورت تحریکات متوالی یک محرک بطور مداوم، این کانال ها باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلول و فعال شدن کانال های پتاسیمی وابسته به کلسیم می گردد. این کانال ها با خارج کردن K^+ از سلول، سلول را هایپرپلاریزه کرده و باعث پاسخ کمتر به محرک تکراری می شود.

همه یا هیچ:

ارتفاع پتانسیل عمل با تغییر شدت محرک تغییر نمی کند. سلول در اثر یک محرک یا AP ایجاد نمی کند یا همیشه با یک شدت (که متناسب با نوع سلول است) و با باز شدن همه کانال های سدیمی صورت می گیرد. در رابطه با عصب که مجموعه ای از تارهای عصبی است، با افزایش شدت محرک، تعداد تارهای بیشتری تحریک شده و شدت AP کل افزایش می یابد. اما در فیبر عصبی شدت AP ثابت بوده و براساس آن فیبرهای عصبی به A_{α} , A_{β} , A_{γ} , A_{δ} , C , B تقسیم می شوند.

نکته: گاهی به جای نیزه ای شکل بودن پتانسیل عمل ایجاد کفه می کنند (مثلاً در سلول های قلبی) که همراه AP های خود به خودی در فصل ۷ آورده شده است.

نکته: تحریک ناپذیری مطلق: از زمان شروع AP تا یک سوم ابتدایی دپولاریزاسیون، سلول به هیچ محرکی پاسخگو نیست که دلیل آن در Recharge نشدن کانال های سدیمی است. به این مرحله، مرحله تحریک ناپذیری مطلق می گویند.

نکته: تحریک ناپذیری نسبی: از بعد از تحریک ناپذیری مطلق تا After Depolarization می باشد و امکان تحریک دوباره سلول توسط محرک قویتر از حد طبیعی وجود دارد (گانونگ)

انتشار AP در طول سلول (هدایت سلولی)

انتشار AP در جهت درست (از جسم سلولی به پایانه آکسون) ارتودرومیک گویند.

انتشار AP را در جهت خلاف (از پایانه آکسون به جسم سلولی) آنتی درومیک گویند.

وقتی یون های سدیم وارد سلول عصبی می شوند می توانند در داخل آکسون حرکت کنند (مسیر آکسوپلاسمی) یا اینکه از خلال غشا به بیرون باز گردد. انتخاب یکی از این دو مسیر به مقاومت این مسیرها بستگی دارد. برای سلول مسیر آکسوپلاسمی مطلوب است.

پس ← در بی مهرگان (با تعداد عصب محدود) سطح مقطع عصب افزایش می یابد تا مقاومت درونی آن کاهش یابد. در مهره داران چون تعداد عصب زیاد است و امکان افزایش سطح مقطع وجود ندارد، با پیچیدن غلاف میلین بدور تار عصبی مقاومت عصبی غشایی را افزایش داده و یون ها را مجبور به انتخاب مسیر آکسوپلاسمی، آن هم با سرعت بیشتر (به دلیل گرهِ های رانویه) می کنند.

فصل ۵: سیناپس و انتقال عصب - عضله

سیناپس: محل ارتباط دو سلول را گویند. سلولی را که نوروترانسمیتر (انتقال دهنده ی عصبی) به فضای سیناپسی (بین دو سلول) آزاد می کند، سلول پیش سیناپسی و سلولی که در اثر نوروترانسمیتر تحریک می شود، سلول پس سیناپسی می گویند.

توجه: انتقال عصب - عضله از نظر دکتر رسائیان Neuro-Muscular Junction می باشد، نه سیناپس. ولی از نظر استاد جان احمدی نوعی سیناپس محسوب می شود. مسلماً در درسنامه نظر استاد جان احمدی آمده است.

دو نوع سیناپس وجود دارد: ۱. سیناپس الکتریکی • ۲. سیناپس شیمیایی

۱. سیناپس الکتریکی - Gap Junction

در این ارتباط سلولی، نوعی خاصی از منفذ (Conexon) که از ۶ زنجیره منفرد (Conexin) تشکیل شده است. در مقابل سلول مجاور قرار گرفته و تشکیل کانالی برای تبادلات یونی و متابولیک می دهد، البته دو Conexon به طور کامل به یکدیگر نمی چسبند. اما با این وجود محل مناسبی (با مقاوت پایین) برای عبور یون ها می باشد. نکته: Gap Junction ها به علت افزایش غلظت یون کلسیم و تغییرات PH بسیار حساس بوده و در اثر آن ها بسته می شوند.

مهمترین سلول هایی که در آن ها Gap Junction دیده می شود:

✓ آستروسیت ها: این سلول های گلیال، K^+ اضافی که در اثر فعالیت مداوم تار عصبی وارد محیط می شود را از محیط جذب کرده، از طریق G-J های بین یکدیگر به خارج از فضای عصبی منتقل می کنند. این سلول ها رفتگران فضای عصبی هستند.

✓ سلول های قلبی: G-J باعث یکپارچگی انقباض تارهای مجاور، از طریق تبادلات یونی (Ca^{2+}) می شود. (Synechronization)

نکته: G-J ها در تکامل جنینی و بروز تشنجات صرعی نیز نقش دارند.

۲. سیناپس شیمیایی:

نسبت به سیناپس الکتریکی کندتر بوده و پیچیده تر، ولی قابلیت شکل پذیری (Plasticity) بیشتری دارد. بهترین مثال سیناپس عصب - عضله می باشد.

وقایع انتقال در سیناپس شیمیایی:

✓ رسیدن AP به پایانه آکسون پیش سیناپسی و بازکردن کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ و افزایش غلظت کلسیم در پایانه سیناپس

✓ الحاق وزیکول های نوروترانسمیتر (مثلاً استیل کولین) که قبلاً ساخته و ذخیره شده اند به غشا پایانه ی سیناپسی و اگزوسیتوز آن در اثر ورود کلسیم

✓ اتصال استیل کولین (در سیناپس عصب - عضله) به رسپتورهای پس سیناپسی و بازکردن کانال های سدیمی و ایجاد پتانسیل صفحه انتهایی (AP ایجاد شده در عضله)

✓ پتانسیل صفحه انتهایی (End Plate Potential) سبب باز شدن کانال های کلسیمی سارکوپلاسمیک رتیکولوم (SR) شده و باعث انقباض می گردد.

نکته: در شرایط زمان اثر نوروترانسمیتر با باز جذب یا تجزیه نوروترانسمیتر در فضای سیناپسی تعدیل می گردد. در مواقعی نیز نوروترانسمیتر با اتصال به اتورسپتور ها (روی پیش سیناپسی) ترشح بیشتر خود را مهار می کنند.

جزئیات رهایی نوروترانسمیتر:

افزایش کلسیم داخل سلولی باعث ۱. رها شدن وزیکول حاوی نوروترانسمیتر از اسکلت سلولی و ۲. الحاق وزیکول به غشا می گردد.

پروتئین های موثر:

✓ سیناپسین: رها شدن وزیکول از اسکلت سلولی

✓ سیناپتوناگمین: حسگر کلسیم در فرآیند رهاش

✓ سیناپتوفیزین و سیناپتوبروین: ایجاد منفذ در چربی (غشا لیپیدی)

✓ سینتاکسین و SNAP25

فصل ۶: عضله اسکلتی

ساختار سلولی عضله مخطط:

- ✓ دارای غشای سلولی به نام سارکولم می باشد که وظیفه ی انتشار موج دپولاریزاسیون به تمام سطح سلول و نیز مقاومت نسبی در برابر کشش را به عهده دارد. در برخی نواحی سارکولم به صورت توبول های عرضی (لوله های T) به عمق فیبر فرو می رود تا AP را به میوفیبریل ها نزدیک تر کند.
- ✓ در سارکوپلاسم (سیتوپلاسم) هر سلول عضلانی صدها تا هزاران فیبر کوچک به نام میوفیبریل وجود دارد که خود حاوی میوفیلامان های ضخیم و نازک می باشد.
- ✓ قسمتی از میوفیبریل که فقط حاوی فیلامان های نازک است به صورت نوار روشن دیده می شود که به آن نوار I می گویند.
- ✓ قسمتی که هم فیلامان نازک دارد و هم فیلامان ضخیم دارد = نوار تیره = نوار A
- ✓ نوار Pro که نوار I را به دو نیم تقسیم می کند خط Z می باشد.
- ✓ فاصله بین دو خط Z = سارکومر، که شامل دو نیمه نوار I و یک نوار A می باشد.
- ✓ در صورت کشیده شدن فیلامان های نازک، ناحیه ای در وسط که تنها فیلامان های ضخیم دارد = H Zone
- ✓ در وسط H Zone فیلامان های ضخیم به یکدیگر متصل شده خط M را می سازند.
- ✓ فیلامان های نازک توسط پروتئین Tinin به خط Z وصل است.

عناصر انقباضی:

- فیلامان های نازک ← اکتین، تروپونین، تروپومیوزین
 - اکتین: کروی شکل بوده و به آن G-Actin می گویند، دارای یک مولکول ADP می باشد که نقطه فعال اکتین است، این مولکول پلیمریزه شده و تشکیل رشته های F Actin را می دهد. دو زنجیره F Actin به صورت مارپیچ در ساختار فیلامان ها قرار می گیرند و اتصال این مولکول به خط Z توسط پروتئین α اکتین صورت می گیرد.
 - تروپومیوزین: فیلامان های درازی که در شیار بین دو رشته اکتین قرار می گیرند.
 - تروپونین: کمپلکس از ۳ پلی پپتید مجزا با نام های: تروپونین T (TNT) و TNC و TNI می باشد. هر کمپلکس تروپونین به یک تروپومیوزین
- فیلامان های ضخیم: متشکل از تعداد زیادی میوزین نوع I (دارای یک سر کروی) و میوزین II (که فقط در عضلات اسکلتی یافت شده و دارای ۲ سر کروی می باشد) هستند.

فصل ۸ : عضله صاف

مقدمه : سلول های عضله صاف ، تک هسته ای و دوکی شکل هستند که فاقد نوارهای عرضی قابل مشاهده می باشد . و سیستم لوله های عرضی توسعه چندانی نیافته است . این سلول ها معمولا به صورت صفحات سلولی یا دستجات هموزن قرار دارند .

در این سلول ها تروپونین وجود ندارد و کالمودولین نقش آن را ایفا می کند و در ضمن در فیلامان های ضخیم آن ها ، سر های سنگین مرومیوزین در تمام طول فیلامنت کشیده شده است بنابراین در تمام سطح فیلامنت کشیده شده است بنابراین سطح واکنش بین اکتین و میوزین توسعه یافته است .

Focal Densities : نواحی متراکم غشایی که حاوی α اکتین می باشند و جایگاهی برای سازمان دهی فیلامن ها می باشند و نیز برای نقطه اتکای فیلامان ها می باشند و در واقع نقش خطوط Z را بازی می کنند (سازمان دهی فیلامان ها به صورت سارکومر نمی باشد) . فیلامنت های حد واسط **Vimentin** و **Denin** نیز به این جایگاه متصل می شوند . نقش آن ها در کمک به انقباض است .

عضلات صاف : دو گروه ، تک واحدی • چند واحدی .

بین این دو گروه تفاوت های ساختمانی وجود دارد و نیز نحوه عصب گیری و پاسخ به محرک متفاوت می باشد .

عضله صاف تک واحدی : در این نوع عضله صد ها تا میلیون ها فیبر عضلانی با هم منقبض می شوند . این هماهنگی به دلیل نوع سازماندهی و نزدیکی سلول ها به یکدیگر و نیز وجود **Gap Junction** می باشد . بنابراین این عضلات تشکیل یک واحد عملکردی یا سنسشیوم را می دهند . این عضلات را صاف احشایی می گویند مانند عضلات دستگاه گوارش ، رحم ، مجاری صفراوی ، پیشابراه و جدار عروق خونی .

فعالیت الکتریکی سلول عضله صاف :

RMP در عضله صاف از یک سلول به سلول دیگر متفاوت بوده و به موقعیت لحظه ای هر سلول بستگی دارد . ولی به طور میانگین از سلول های اسکلتی دپولاریزه تر می باشند . دو نوع فعالیت عمده در عضله صاف تک واحدی مشاهده می شود . ۱. پتانسیل امواج آهسته • ۲. پتانسیل عمل

۱. پتانسیل امواج آهسته :

تغییرات آهسته و نوسان دار (سینوسی) **RMP** می باشد که به آن ریتم الکتریکی پایه نیز می گویند . این امواج **AP** نبوده و منتشر نمی شوند بلکه ظهور **AP** را تسهیل کرده و از این طریق فرکانس **AP** را کنترل می کنند . فرکانس امواج آهسته در مناطق مختلف متفاوت است و ارتفاع آن بین ۵ تا ۱۵ میلی ولت می باشد . در واقع اگر محرکی مانند کشش ، **Ach** و ... سلول را تحریک کند ، امواج آهسته می توانند **AP** تولید کنند .

مکانیسم تشکیل امواج آهسته : ۲ نظریه وجود دارد ←

۱. بعضی معتقدند ورود یون های سدیم مسئول فاز بالا رو و ورود یون های کلر مسئول فاز پایین رو هستند .

۲. برخی معتقدند در فاز بالا رو فعالیت پمپ سدیم - پتاسیم کاهش یافته و سدیم در سلول تجمع می یابد و در فاز پایین رو فعالیت پمپ افزایش یافته و با خروج سدیم

سلول منفی تر می شود . (توضیحات تکمیلی در درسنامه گوارش)

AP در عضله صاف تک واحدی : ۱. **AP** نیزه ای • ۲. **AP** همراه با کفه

شروع پتانسیل عمل (فاز دپولاریزاسیون) در هر دو نوع **AP** مربوط به ورود آهسته یون های کلسیم است . در واقع با رسیدن پتانسیل امواج آهسته به حد آستانه ، کانال های کلسیمی فعال گشته و کلسیم به سلول وارد می شود . در پتانسیل نیزه ای بلافاصله کانال های پتاسیمی باز شده و پتاسیم از سلول خارج شده و رپولاریزاسیون انجام می گیرد . اما در مورد پتانسیل کفه خروج **K** با ورود کلسیم هماهنگ شده ، تشکیل کفه می دهند . (مثل قلب ، ولی بسیار طولانی تر از آن)

بهتر درک کنیم :

لول های عرضی غشا (**TT**) در عضله صاف گسترش چندانی نیافته اند ولی وجود **SR** در زیر غشا و نیز فرورفتگی فراوان (**Caveola**) تا حدود کمی این نقص را جبران می کند . اما این پدیده (عدم گسترش لوله های عرضی) به همراه آهسته تر عمل کردن کانال های کلسیمی (عامل دپولاریزاسیون عضله صاف) نسبت به کانال های سریع سدیمی باعث عکس العمل آهسته عضله صاف می شود .

نکته : نوع محرک های عضله صاف به نوع کانال های کلسیمی وابسته است . برای مثال :

کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ که به دنبال تحریک الکتریکی تحریک می شود . کانال کلسیمی وابسته به لیگاند که توسط هورون ها و نوروترانسمیتر ها فعال می شوند ، کانال های کلسیمی وابسته به کشش که به کشش دیواره عضله حساس می باشند .

تحریکی که توسط کانال های کلسیمی وابسته به لیگاند و کانال های کششی وارد می شود متضمن تولید **AP** نیست . یعنی ممکن است با **AP** همراه باشد یا خیر .

واحد انقباضی عضله صاف :

پایه انقباض ارتباط اکتین و میوزین می باشد اما اکتین و میوزین کیفیت متفاوتی در عضله صاف دارند . مولکول های اکتین گاهی پلیمریزه شده و گاهی هم نه . دو یا سه ایزوفورم عضله صاف وجود دارد که فیلامان های متفاوتی دارند . نسبت فیلامان های نازک به ضخیم در عضله صاف ۲ به ۱ می باشد . (در اسکلتی تعداد فیلامان های نازک بسیار بیشتر از ضخیم می باشد)

فیلامان های نازک از یک طرف متصل به فیلامان های ضخیم و از طرف دیگر به دیگر فیلامان های نازک و اسکلت سلولی و اجسام متراکم متصل است .

مکانیسم لغزش سرهای میوزین و اکتین در این عضله نیز صادق است اما به دلیل عدم وجود نظم سارکومری انقباض در تمامی جهات رخ داده و فیبر عضلانی ۵۰٪ کاهش طول دارد برای انقباض عضله صاف ، ورود کلسیم الزامی می باشد .

چگونگی انقباض (مراحل) ←

۱. انتشار موج دپولاریزاسیون از عصب به عضله یا از سلول مجاور توسط Gap Junction
۲. ورود کلسیم به سیتوزول از چین غشایی و SR (توضیح در ادامه)
۳. اتصال کلسیم به کالمودولین (به جای تروپونین)
۴. فعال شدن آنزیم Myosin light chain kinase (MLCK) توسط کمپلکس کلسیم – کالمودولین .
۵. آنزیم MLCK با استفاده از ATP سر میوزین را فسفوریله می کند .
- نکته : میوزین در عضله صاف برای فعال شدن خاصیت ATPase نیاز به فسفوریله شدن دارد . ولی در عضله اسکلتی و قلبی این گونه نیست .
۶. MLCK با فسفوریله نمودن سرهای میوزین اتصال اکتین به میوزین را تسهیل می کند و انقباض رخ می دهد .

راه های تامین کلسیم سیتوزولی :

در ایزوفرم های مختلف عضله صاف متفاوت است بطوریکه :

۱. اگر دستگاه SR نسبتاً پیشرفته داشته باشند ، از دو طریق کلسیم از SR آزاد می شود .
 - a. پس از تحریک جریان کم کلسیم از خارج سلول باعث تسهیل خروج کلسیم از SR می شود .
 - b. اتصال گیرنده لیگاند و تولید پیامبر ثانویه مانند (IP3) و سپس آزاد شدن کلسیم از SR .
 ۲. اگر SR فوق العاده ضعیف داشته باشد : تامین کلسیم از طریق کانال های کلسیم غشایی صورت می گیرد . (کلسیم خارج سلولی)
- نکته : دفسفریله شدن زنجیره سبک میوزین سبب خاتمه انقباض نمی شود و در واقع تا پایین آمدن غلظت کلسیم انقباض ادامه خواهد داشت . در این حالت حتی بعد از دفسفریله شدن زنجیره سبک ، میوزین به اکتین متصل باقی می ماند . این مکانیسم را Latch bridge می گویند . در واقع با این مکانیسم بدون صرف انرژی انقباض طولانی مدت صورت می گیرد .

خاتمه انقباض :

۱. کاهش کلسیم داخل سلولی
۲. تجزیه کمپلکس کلسیم – کالمودولین
۳. غیرفعال شدن MLCK
۴. دفسفریله شدن زنجیره سبک میوزین

۵. پوشیده شدن جایگاه اتصالی اکتین

دو شکل انقباض عضله صاف:

- **انقباض فازیک:** به دنبال انقباض سریعا رفع انقباض صورت می گیرد. (انقباض سریع)
- **انقباض تونیک:** انقباض طولانی مدت (مکانیسم Latch Bridge) • این انقباض نامنظم و مداوم بوده و توسط جمع شدن تویچ های انقباضی و یا تحریک طولانی مدت ایجاد می شود.

نکته: عضله صاف چند واحدی بسیار شبیه عضله مخطط رفتار می کند. یعنی با افزایش شدت تحریک تعداد بیشتری از فیبرها تحریک شده و شدت انقباض افزایش می یابد. عضله تک واحدی، شبیه عضله قلبی رفتار می کند یعنی وقتی AP برای تحریک گروهی کوچک از سلول ها کافی باشد، تحریک از طریق Gap Junction منتشر شده و سایر سلول ها نیز فعال می گردند.

نکته: ارتباط طول - نیرو در عضلات صاف نیز مشابه اسکلتی است. (صفحه ۱۱۳ درسامه)

پاسخ به کَشش:

تحریک عصبی:

عضله صاف از نظر نوع و شدت عصب گیری و همچنین پاسخ متنوع می باشد. با توجه به غیرارادی بودن این عضلات می توان نتیجه گرفت که از دستگاه عصبی خودمختار عصب می گیرند. به طوریکه:

در عضله دیواره اکثر عروق فقط از سمپاتیک عصب می گیرند و نور اپی نفرین باعث انقباض عضله می شود. مثلا در معده هم عصب گیری سمپاتیک و هم پاراسمپاتیک وجود دارد و نیز نوراپی نفرین در اینجا باعث مهار عضلات معدی - روده ای می گردد.

تفاوت عصب گیری عضله صاف با اسکلتی:

✓ در اسکلتی ← تحریک عصب ← آزاد شدن Ach ← پتانسیل صفحه انتهایی ← انقباض

✓ در صاف ← ممکن است در اثر پاسخ به نوروترانسمیترهای مختلف هایپر یا هیپو پلاریزه شوند. (یعنی همیشه تحریکی نیستند)

گیرنده های نور اپی نفرین ←

✓ α ← خروج کلسیم از سلول ← ↓ انقباض

✓ β ← CAMP ↑ ← کلسیم باند شده ↓ کلسیم آزاد ← ↓ انقباض

Ach ← فسفولیپاز C ← IP3 ← Ca ↑ ← AMP ↑ , RMP ↓

پاسخ موضعی:

۱. در سیستم قلبی - عروقی: اپی نفرین و آنژیوتانسین باعث انقباض می شوند و آدنوزین باعث اتساع می شود.

۲. **صاف رحم:** باعث رشد و فعالیت انقباضی عضله صاف رحم می شود.

۳. **مجاری تنفسی:** هیستامین باعث انقباض موضعی این عضلات می شود و ↑ اپی نفرین در گردش خون باعث Relax شدن این عضلات می شود.

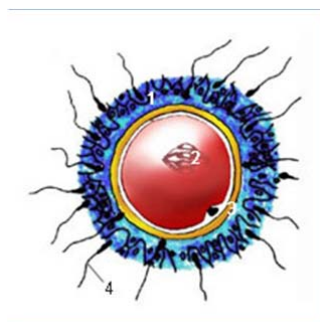
بالانس انرژی در عضله صاف:

در عضله صاف با هر بار فسفوریلاسیون زنجیره سبک و فعال شدن خاصیت ATPase سر میوزین چندین چرخه (لغزش) می تواند اتفاق بیافتد و هر بار یک ATP مصرف می شود. با این نگاه گویی عضله صاف انرژی بیشتری نسبت به مخطط مصرف می کند. (برای فسفوریلاسیون زنجیره سبک) اما در واقع با قابلیت Latch Bridge (قفل شدن) و همچنین ایزوفرم های مختلف میوزین که انقباض آهسته را ممکن می سازند این عضله توانایی انقباض تونیک با مصرف کمترین ATP را دارد که در نیرو و زمان برابر بسیار کم مصرف تر از عضله مخطط است

جنین شناسی

فصل ۱: گامتوزن

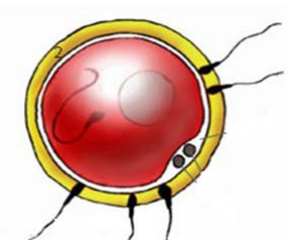
- ✓ تکامل انسان با لقاح آغاز می شود ، فرآیندی که در آن گامت نر یا اسپرم و گامت ماده یا اووسیت به هم می پیوندند و تخم یا زیگوت را پدید می آورند .
- ✓ منشا گامت ها ، سلول های زایا هستند که در هفته ی چهارم تکامل در دیواره ی کیسه ی زرده ظاهر می شوند .
- ✓ صفات یک فرد توسط ژن ها منتقل می شوند و ژن هایی که روی یک کروموزوم قرار گرفته اند معمولا با هم به نسل بعد منتقل می شوند به همین جهت آن ها را ژن های متصل (Linked genes) می نامند .
- ✓ گامتوزن تبدیل سلول های زایا (ژرمینال) ، به گامت های نر و ماده می باشد . این فرآیند با تقسیم سلولی انجام می پذیرد . تغییرات سلولی در سلول زایای نر، از دست دادن سیتوپلاسم و در ماده افزایش مقدار سیتوپلاسم می باشد.
- ✓ تقسیم میوز برای هاپلوئید شدن ضروری است . در تقسیم میوزی اول تتراد تشکیل می شود و کراس اور رخ می دهد . در هنگام جدا شدن کروموزوم ها ی مشابه به دلیل اتصال موقت نقاط تبادل ، فرمی ضربدری به نام کیاسما ایجاد می شود .
- ✓ نقایص مادرزادی و سقط های خود به خودی
- ✓ عوامل ایجاد کننده ی ناهنجاری های کروموزومی ، با ایجاد ناهنجاری در تعداد یا ساختار کروموزوم ، از علل مهم ایجاد نقایص مادرزادی و سقط های خود به خودی به شمار می رود .
- ✓ ۵۰٪ از حاملگی ها به سقط های خود به خودی منجر می شود که ۵۰٪ از این جنین های سقط شده ناهنجاری های شدید کروموزومی داشته اند .
- ✓ شایع ترین ناهنجاری کروموزومی 45X یا سیندرم ترنر ، تری پلوئیدی و تریزومی ۱۶ هستند .
- ✓ تریزومی ۲۱ یا سیندرم داون ، میزان بروز بیماری های مانند لوکمی ، عفونت ها ، اختلال عملکرد تیروئید و نیز سالخوردگی زود رس را در این افراد بالا می برد .
- ✓ ۹۵٪ موارد سیندرم داون به علت عدم جدا شدن میوزی است که در ۷۵٪ آن ها ، جدا نشدن در طی تقسیمات میوزی اووسیت اتفاق افتاده است .
- ✓ در مبتلایان به تریزومی ۱۸ مشکلات زیر دیده می شود : عقب ماندگی ذهنی ، نقایص قلبی مادرزادی ، پایین قرار داشتن گوش ها و خم شدگی انگشتان و دست ها ، میکروگناسی ، ناهنجاری های کلیوی ، بهم چسبندگی انگشتان و بد شکلی دستگاه اسکلتی دیده می شود .
- ✓ تری زومی ۱۳ شامل عقب افتادگی ذهنی ، هولوپروزنسفالی ، تقسیم نشدن پروزانسفال همراه با عدم تشکیل نیمکره ها و لوب های مغزو نقایص تکامل صورت در خط وسط ، نقایص قلبی مادرزادی ، ناشنوایی ، لب و کام شکری و نقایص چشمی (از جمله کوچکی چشم ها یا میکروفتالمی و یا عدم تشکیل چشم آنوفتالمی و شکاف چشم کولوبوما) می باشد .
- ✓ در حذف شدگی های کوچک ، تعدادی ژن های مجاور هم از بین می روند و اشکالاتی مانند سیندرم انگلن (حذف در کروموزوم مادری ۱۵q۱۳ – ۱۵q۱۱) و سیندرم پرادر ویلی (حذف در کروموزوم پدری ۱۵q۱۳ – ۱۵q۱۱) به وجود می آید.
- ✓ اووزن
- ✓ دو مرحله بلوغ پیش از تولد و پس از تولد وجود دارد. در انتهای تکامل پیش از تولد ، (ماه هفتم) اغلب اووگونی ها از بین رفته اند و تمامی اووسیت های اولیه ، اولین تقسیم میوز را شروع کرده اند. این اووسیت های اولیه همراه با سلول های پوششی پهن اطرافشان فولیکول بدوی نامیده می شوند.
- ✓ فولیکول اولیه ، پس از تولد و هنگام بلوغ شکل می گیرد و حاصل مکعبی و زیاد شدن سلولهای فولیکولی است که سلول های گرانولوزا نام می گیرند. ناحیه ی شفاف zona pellucida جدا کننده ی سلول های گرانولوزا از اووسیت می باشد.
- ✓ داربست تخمدانی اطراف گرانولوزا ، تکا نام دارد. تکای داخلی استروئید ترشح می کند و تکای خارجی دارای فیبروبلاست است.



اوویست ثانویه



تخمک بالغ



تخم

اسپرما توزن و اسپرمیوزن

اسپرماتوگونی ها دو دسته اند: نوع A میتوز می کند و سلول های بنیادی را می سازد و نوع B که با میتوز خود اسپرماتوسیت اولیه را می سازد. با تکمیل میوز I اسپرماتوسیت ثانویه شناخته می شود که بلافاصله دومین تقسیم را انجام می دهند و اسپرماتید ها را می سازد. تبدیل اسپرماتید به اسپرماتوزوئید اسپرمیوژن نام دارد و شامل تراکم هسته، شکل گیری آکروزوم و تشکیل اجزای اسپرم می باشد.

آزمون

اووسیت های ثانویه در چه موقع دومین تقسیم با کاهش کروموزومی خود را به انجام می رساند؟

۱. قبل از اوولاسیون
۲. در ضمن اوولاسیون
۳. در موقع عمل لقاح ✓
۴. هیچ کدام

کدامیک از موارد زیر از پیشرفت تقسیم میوزی جلوگیری می کند؟

۱. FSH
۲. HCG
۳. OMI ✓
۴. LH

در پدیده ی اسپرماتوزن سلول های اسپرماتوسیت در کدام یک از محل های زیر دیده می شود؟

۱. Sertoli Recess ✓
۲. Vas deferens
۳. Epididymis
۴. Seminal Vesicle

اسپرمیوژنیزس به کدامیک از موارد زیر اطلاق می شود؟

۱. مراحل تقسیم میوز و تشکیل اسپرماتوسیت اولیه و ثانوی
۲. تمایز اسپرماتوگونی A به اسپرماتید
۳. تمایز اسپرماتید به اسپرماتوزوئید ✓
۴. ظرفیت دار شدن اسپرماتوزوئی

نکات مهم گامتوزن ←

- ✓ لقاح فرآیندی که در آن گامت نر یا اسپرم و گامت ماده یا اووسیت به هم می پیوندند و تخم یا زیگوت را پدید می آورند.
- ✓ عوامل ایجاد کننده ی ناهنجاری های کروموزومی، با ایجاد ناهنجاری در تعداد یا ساختار کروموزوم، از علل مهم ایجاد نقایص مادرزادی و سقط های خود به خودی به شمار می رود.
- ✓ گامتوزن تبدیل سلول های زایا (ژرمینال)، به گامت های نر و ماده می باشد.
- ✓ در تقسیم میوزی اول تتراد تشکیل می شود و کراس اور رخ می دهد.
- ✓ مجموعه ی تغییراتی که سبب تبدیل اسپرماتید به اسپرماتوزوا می شود اسپرمیوژنزی نامیده می شود.
- ✓ اسپرمیوژنزی شامل چهار مرحله ی زیر است:
- ✓ **ایجاد آکروزوم در سر اسپرم**
 - متراکم شدن هسته
 - پدید آمدن گردن، قسمت میانی و دم
 - حذف قسمت عمده ای از سیتوپلاسم اسپرماتید

فصل ۲: نخستین هفته ی تکامل جنینی

تخمک گذاری تا لانه گزینی

- در آغاز هر دوره ی تخمدانی در اثر عمل FSH، ۵ تا ۱۵ فولیکول بدوی شروع به رشد می کند اما در شرایط طبیعی فقط یکی از این فولیکول ها به بلوغ کامل می رسند و تنها یک اووسیت از تخمدان آزاد می شود و بقیه ی فولیکول ها تحلیل می رود و بسته می شود.
- وقتی یک فولیکول بسته می شود اووسیت اطراف آن تحلیل می رود و بافت های همبند جایگزین آن می شود و به این ترتیب جسم آرتیک یا کورپوس آرتیکوم تشکیل می شود.
- FSH سبب تحریک فرآیند بلوغ در سلول های فولیکولی (گرانولوزا) واقع در اطراف فولیکول می شود.
- سلول های تکا و گرانولوزا با کمک یکدیگر استروژن ها را تولید می کنند.
- **استروژن سبب:**
 ۱. ورود آندومتر رحم به مرحله ی فولیکولی یا تکثیری می شوند،
 ۲. باعث نازک شدن مخاط گردن رحم و راحت عبور کردن اسپرم ها می شود،
 ۳. غده ی هیپوفیز را تحریک می کند تا LH ترشح کند.
- افزایش ناگهانی LH در میانه ی هر چرخه ی تخمدانی سبب:
 ۱. غلظت عامل پیش برنده ی بلوغ افزایش می یابد که سبب تکمیل تقسیم اول میوز می شود و به دومین مرحله وارد می شود
 ۲. ساخت پروژسترون توسط سلول های استرومایی فولیکول تحریک می شود (فرآیند لوتئینی شدن) و
 ۳. فولیکول پاره شود و تخمک گذاری رخ می دهد.

تخمک گذاری

- ✓ در روزهای قبل از تخمک گذاری اندازه ی فولیکول گرافی در اثر FSH و LH به سرعت زیاد می شود.
- ✓ همزمان با مراحل نهایی تکامل فولیکول گراف، اووسیت اولیه، اولین مرحله ی تقسیم میوزی را از سر می گیرد و آن را به اتمام می رساند.
- ✓ تخمک در هنگام اوولاسیون در ابتدای دومین تقسیم میوزی می باشد.
- ✓ قبل از رها سازی، سطح تخمدان به طور موضعی برجسته می شود و در راس آن استیگما (که بدون رگ است) بوجود می آید.
- ✓ اووسیت با سلول های گرانولوزای اطراف (کومولوس اووفوروس) آزاد می شود.
- ✓ استیگما در حد فاصل فاز تکثیری و ترشحات رحم ایجاد می شود. سلول های تکای داخلی و گرانولوزای باقیمانده تحت تاثیر LH زرد رنگ می شود و تشکیل جسم زرد را می دهند که پروژسترون ترشح می کند.
- ✓ غلظت بالای LH باعث افزایش فعالیت آنزیم کلاژناز و هضم رشته های کلاژن در اطراف فولیکول می شود.
- ✓ سطح پروستا گلایدین ها در پاسخ به افزایش LH بالا می رود و باعث انقباض های عضلانی موضعی در جدار تخمدان می شود و این انقباضات سبب خارج شدن اووسیت ها از تخمدان می شود.
- ✓ در لحظه ای که اووسیت همراه با سلول های کومولوس اووفوروس از تخمدان آزاد می شود (مرحله ی تخمک گذاری) اولین تقسیم میوزی انجام شده و اووسیت ثانویه دومین تقسیم میوزی را آغاز کرده است.
- ✓ بعد از تخمک گذاری سلول های گرانولوزا باقیمانده در جدار فولیکول پاره شده و سلول های تکای داخلی، توسط عروق اطرافشان رگ دار می شوند و سلول های چند وجهی پیدا می کنند و تحت اثر LH این سلول ها رنگدانه ی زرد رنگی پیدا می کنند و به سلول های لوتئینی یا زرده ای تبدیل می شود که پروژسترون ترشح می کند.
- ✓ اگر لقاح انجام نشود، جسم زرد تقریباً ۹ روز بعد از تخمک گذاری به بیشترین حد تکاملش می رسد و سپس تحلیل می رود و توده ای از جسم سفید جوشگاهی فیبروتیک تشکیل می شود که جسم سفید نام دارد.
- ✓ اگر لقاح انجام شود، HCG (مترشحه از سین سیتو تروفوبلاست رویان) مانع از تحلیل رفتن جسم زرد می شود.
- ✓ چنانچه جسم زرد حاملگی قبل از ماه چهارم خارج شود منجر به سقط جنین می شود.
- ✓ لقاح فرآیندی است که در آن گامت های نر و ماده با هم یکی می شود و در ناحیه ی آمیولی لوله ی رحمی اتفاق می افتد (عریض ترین بخش).
- ✓ اسپرمانوزوئید ها به محض رسیدن به دستگاه تناسلی مونث قادر به بارور کردن اووسیت نیستند و برای این کار توان یابی و واکنش آکروزومی باید انجام پذیرد.
- ✓ اسپرمانوزوئید و اووسیت، حدوداً ۲۴ ساعت در مجاری تولید مثلی زن زنده می مانند.
- ✓ اسپرم فرآیند های توان یابی و واکنش آکروزومی را طی می کند و به ترتیب از تاج شعاعی و منطقه ی شفاف می گذرد و غشاهای اسپرم و تخمک یکی می شود. در اینجا ناحیه ی شفاف مانع از نفوذ اسپرم های دیگر می شود و اووسیت دومین تقسیم سلولی را شروع می کند و نهایتاً زیگوت تشکیل می شود.

- ✓ به محض ورود اسپرماتوزوئید به اووسیت ، تخمک به سه طریق متفاوت واکنش نشان می دهد. (۱) واکنش قشری و واکنش منطقه ی شفاف (۲) از سرگیری تقسیم دوم میوزی و (۳) فعال شدن متابولیک تخمک
- ✓ ۱۵ تا ۳۰ درصد زوج ها دچار مشکل ناباروری هستند که این مشکل در مردان می تواند به علت کافی نبودن تعداد اسپرم ها همراه با اشکال در تحرک آن ها و یا بدون آن ها باشد .
- ✓ انزال طبیعی ۳ تا ۴ میلی لیتر حجم دارد و تقریبا ۱۰ میلیون اسپرم در هر میلی لیتر دارد .
- ✓ ناباروری در خانم ها به دلایل متنوعی می تواند باشد ، مانند : انسداد لوله های رحمی (شایع ترین علت آن بیماری های التهابی لگن است)، وضعیت نامناسب مخاط گردن رحم ، ایمنی بر ضد اسپرماتوزوئید ، عدم تخمک گذاری و علل دیگر .



تقسیمات شکافی

- ✓ وقتی کلیواژ آغاز می شود و پس از ۴ روز مورولا تشکیل می شود ، دو توده ی سلولی ایجاد می شود: توده ی سلولی داخلی (امبریوبلاست) و توده ی سلولی خارجی (تروفوبلاست).
- ✓ در حدود روز ۶ ، نفوذ بین سلول های اپی تلیال مخاط رحم آغاز می شود.
- ✓ رحم سه مرحله ی تکثیری ، ترشچی و قاعدگی دارد. اندومتر رحم سه لایه دارد: فشرده (سطحی)، اسفنجی (وسط) و پایه ای. پس از مرحله ی قاعدگی تنها سلول های پایه ای باقی می ماند .

آزمون

- ✓ کلیواژ عبارت است از تقسیمات میتوزی :
- (۱) اوول
- (۲) جسم زرد
- ✓ استیگما در تخمدان همزمان با کدام یک از فاز های رحمی قابل رویت است ؟
- (۱) Menstrual phase
- (۲) Proliferative phase
- (۳) Secretory phase
- ✓ (۴) در بین Secretory phase و Proliferative phase
- ✓ لانه گزینی در کدام یک از مراحل زیر انجام می پذیرد ؟
- (۱) بلاستوسیت ✓
- (۲) مورولا
- ✓ (۳) گاسترولا
- (۴) زایگوت
- ✓ کدام یک از هورمون های زیر در اوولاسیون نقش مهمی دارند ؟
- (۱) پروژسترون
- (۲) استروژن
- (۳) FSH
- ✓ (۴) LH

چکیده ی فصل دوم نخستین هفته ی تکامل جنینی: تخمک گذاری تا لانه گزینی

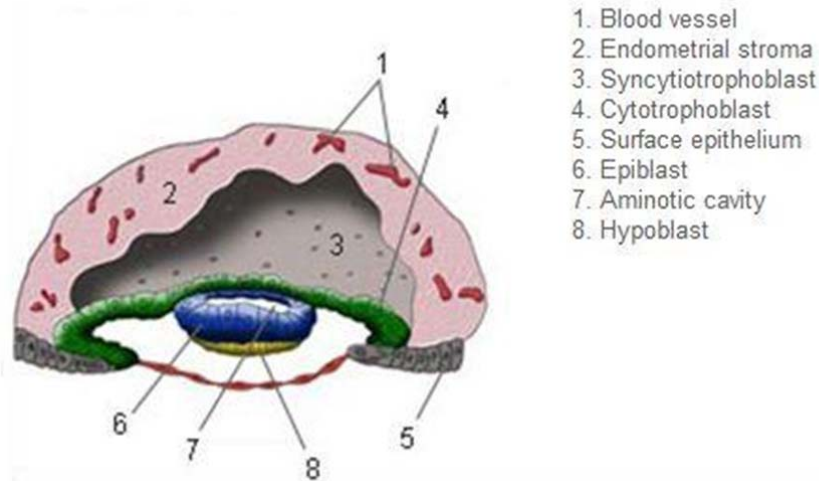
- ✓ در آغاز هر دوره ی تخمدانی در اثر عمل FSH ، ۵ تا ۱۵ فولیکول بدوی شروع به رشد می کند اما در شرایط طبیعی فقط یکی از این فولیکول ها به بلوغ کامل می رسند و تنها یک اووسیت از تخمدان آزاد می شود و بقیه ی فولیکول ها تحلیل می رود و بسته می شود .
 - ✓ FSH سبب تحریک فرآیند بلوغ در سلول های فولیکولی (گرانولوزا) واقع در اطراف فولیکول می شود .
 - ✓ همزمان با مراحل نهایی تکامل فولیکول گراف ، اووسیت اولیه ،اولین مرحله ی تقسیم میوزی را از سر می گیرد و آن را به اتمام می رساند .
 - ✓ تخمک در هنگام اوولاسیون در ابتدای دومین تقسیم میوزی می باشد.
 - ✓ استروژن سبب:
 ۱. ورود آندومتر رحم به مرحله ی فولیکولی یا تکثیری می شوند ،
 ۲. باعث نازک شدن مخاط گردن رحم و راحت عبور کردن اسپرم ها می شود ،
 ۳. غده ی هیپوفیز را تحریک می کند تا LH ترشح کند .
 - ✓ استیگما(در نیمه ی سیکل قاعدگی) یک برجستگی موضعی در سطح تخمدان می باشد که در نتیجه ی رشد فولیکول گراف و آمادگی آن برای تخمک گذاری ایجاد می شود.
 - ✓ در ابتدای شروع هر دوره قاعدگی ۵-۱۵ فولیکول اولیه شروع به رشد تحت تاثیر FSH می نمایند.
 - ✓ تنها یک فولیکول در شرایط عادی به رشد حداکثر رسیده و بقیه دچار دژنراسانس می شوند(جسم آتریک)
 - ✓ اگر تخمک بارور نگردد جسم زرد پس از مدت کوتاهی کوچک و فیبروتیک شده و به یک جوشگاه همبندی به نام جسمک سفید تبدیل می شود.
- در حدود روز شانزدهم پس از لقاح بلاستوسیت شروع به جایگزینی در دیواره ی رحم می کند .

فصل ۳: دیسک زایای دو لایه ای

در این فصل به بررسی رویداد های مهمی که در طی هفته ی دوم رشد اتفاق می افتد می پردازیم.

روز هشتم

- در روز هشتم رشد ، قسمتی از بلاستوسیت در دیواره ی آندومتر جای می گیرد .
- در نقطه ی روی امبریوبلاست ، تروفوبلاست به دو لایه متمایز می شود :
 ۱. یک لایه ی درونی از سلول های تک هسته ای به نام سیتوتروفوبلاست
 ۲. یک لایه ی بیرونی ، منطقه ی سلول های چند هسته ای بدون مرز مشخص سلولی به نام سن سیتوتروفوبلاست
- در سیتوتروفوبلاست اشکال میتوزی وجود دارد لیکن در سن سیتوتروفوبلاست دیده نمی شود .
- توده ی سلولی درونی امبریوبلاست نیز به دو لایه ی سلولی متمایز می شود :
 ۱. یک لایه ی مرکب از سلول های مکعبی کوچک در مجاور حفره ی بلاستوسیت به نام هیپوبلاست
 ۲. یک لایه از سلول های استوانه ای بلند در مجاور حفره ی آمینیونی به نام لایه ی اپی بلاست
- در داخل اپی بلاست حفره ی کوچکی بوجود می آید که این حفره طویل شده تا تبدیل به حفره ی آمینیونی گردد .
- سلول های اپی بلاستی که در مجاورت سیتوتروفوبلاست قرار دارند ، آمینیوبلاست نامیده می شوند و همراه با بقیه ی سلول های اپی بلاستی حفره ی آمینیون را می پوشانند .



1. Blood vessel
2. Endometrial stroma
3. Syncytiotrophoblast
4. Cytotrophoblast
5. Surface epithelium
6. Epiblast
7. Amniotic cavity
8. Hypoblast

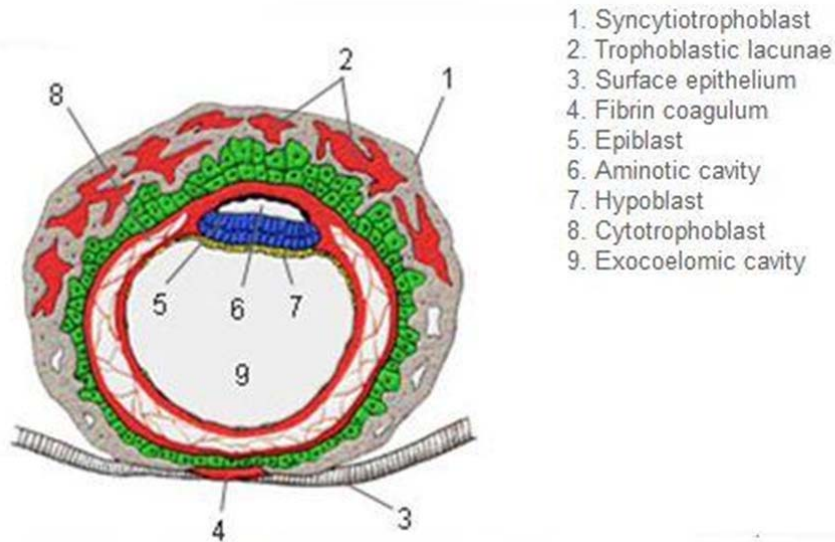
بلاستوسیت در هنگام لانه گزینی

روز نهم

- در این روز بلاستوسیت عمیق تر در داخل آندومتر جای گرفته است و نقص محل رخنه آن در پوشش سطحی توسط لخته ی فیبری پوشیده می شود .
- تروفوبلاست پیشرفت قابل ملاحظه ای در رشد مخصوصا در ناحیه ی قطب رویانی نشان می دهد و در این ناحیه حباب هایی در سن سی سیشیوم ظاهر می شوند .
- وقتی که این حباب ها به یکدیگر متصل می شوند ، ایجاد حوضچه های بزرگی را می نماید . بنابراین این مرحله از رشد تروفوبلاست را مرحله حوضچه ای یا لاکونار می نامند .
- در قطب مقابل رویانی ، سلول های پهنی ، احتمالا منشا گرفته از هیپوبلاست ایجاد یک پرده ی نازکی را می نماید که پرده اگزوسلومیک یا پرده ی هوزر نامیده می شود و سطح داخلی سیتوتروفوبلاست را می پوشاند .
- این پرده همراه با هیپوبلاست پوشش حفره ی اگزوسلومیک یا کیسه ی زرده ای اولیه را تشکیل می دهد .

روز های یازدهم و دوازدهم

- در روز های یازدهم تا دوازدهمین روز رشد بلاستوسیت به طور کامل در داخل گستره ی آندومتر جای گرفته و محل نفوذ در سطح آندومتر به طور کامل توسط سلول های دیواره ی اپی تلیال رحم پوشیده شده است .
- در همین هنگام جمعیتی از سلول ها بین سطح داخلی سیتوتروفوبلاست و سطح خارجی حفره ی اگزوسلومیک ظاهر می شوند که از کیسه ی زرده مشتق می شوند و از بافت همبند نازک و سستی تشکیل شده که مزودرم خارج رویانی نامیده می شود .
- این مزودرم در نهایت فضایی را که بین تروفوبلاست از خارج و آمینیون و غشای خارج سلومی از داخل قرار دارد پرمی کند . به زودی حفره های بزرگی در مزودرم خارج رویانی ایجاد می شود و در اثر به هم وصل شدن این حفره ها فضای جدیدی به نام سلوم خارج رویانی یا حفره ی کوربیونی را می سازند .

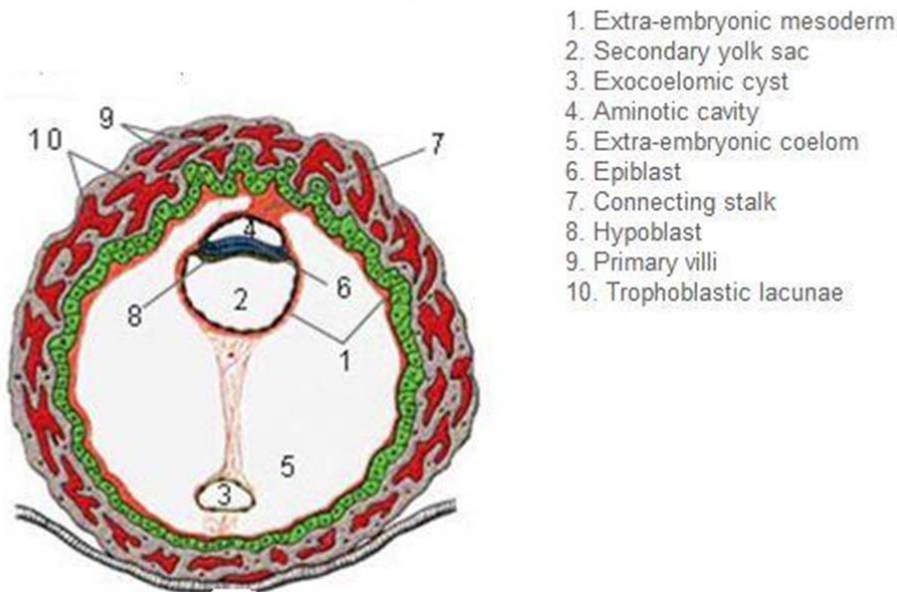


1. Syncytiotrophoblast
2. Trophoblastic lacunae
3. Surface epithelium
4. Fibrin coagulum
5. Epiblast
6. Amniotic cavity
7. Hypoblast
8. Cytotrophoblast
9. Exocoelomic cavity

بلاستوسیت در روز دوازدهم

روزهای سیزدهم

- در این روز تروفوبلاست با ساختمان‌های پرزی شکل مشخص می‌گردد.
- سلول‌های سیتوتروفوبلاست بطور موضعی افزایش یافته و به داخل سین سیشیوم تروفوبلاست نفوذ می‌کند و به این ترتیب ستون‌هایی را می‌سازد که توسط سن سیشیوم احاطه شده‌اند که به آن پرزهای ابتدایی نامیده می‌شود.



1. Extra-embryonic mesoderm
2. Secondary yolk sac
3. Exocoelomic cyst
4. Amniotic cavity
5. Extra-embryonic coelom
6. Epiblast
7. Connecting stalk
8. Hypoblast
9. Primary villi
10. Trophoblastic lacunae

بلاستوسیت در روز سیزدهم

آزمون

☑ در طی کدام یک از فرآیندهای زیر مزودرم‌های خارج رویانی با هم ادغام می‌شوند؟

- (۱) ادغام دسیدوای کپسولی یا جداری
- (۲) تشکیل غشای آمنیو کوریونیک
- (۳) ارتباط سلوم داخل و خارج رویانی
- (۴) تحلیل کیست اگزوسلومی ✓

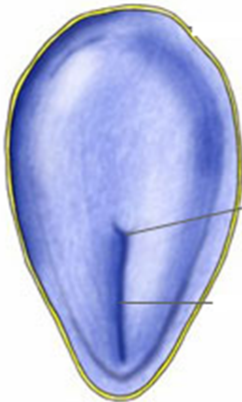
☑هورمون HCG در جفت از کدام یک از موارد زیر ترشح می گردد؟

- ۱) سن سی شیوتروفوبلاست ✓
- ۲) سیتوتروفوبلاست
- ۳) سلول های دسیدوای آندومتر
- ۴) سلول های اپی تلیوم آندومتر

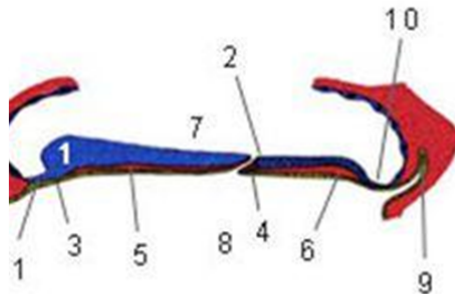
چکیده ی فصل ۳: دیسک زایای دو لایه ای

- در روز هشتم رشد ، قسمتی از بلاستوسیت در دیواره ی آندومتر جای می گیرد .
- در این روز تروفوبلاست به دو لایه متمایز می شود : نام سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست
- در سیتوتروفوبلاست اشکال میتوزی وجود دارد لیکن در سن سیتوتروفوبلاست دیده نمی شود.
- توده ی سلولی درونی امبریوبلاست نیز به دو لایه ی سلولی متمایز می شود :
- هیپوبلاست و اپی بلاست
- روز نهم در این روز بلاستوسیت عمیق تر در داخل آندومتر جای گرفته است و نقص محل رخنه آن در پوشش سطحی توسط لخته ی فیبری پوشیده می شود .
- در روز های یازدهم تا دوازدهمین روز رشد بلاستوسیت به طور کامل در داخل گستره ی آندومتر جای گرفته و محل نفوذ در سطح آندومتر به طور کامل توسط سلول های دیواره ی اپی تلیال رحم پوشیده شده است .
- در همین هنگام جمعیتی از سلول ها بین سطح داخلی سیتوتروفوبلاست و سطح خارجی حفره ی اگزوسلومیک ظاهر می شوند که از کیسه ی زرده مشتق می شوند و از بافت همبند نازک و سستی تشکیل شده که مزودرم خارج رویانی نامیده می شود.

فصل ۴: دیسک زایای ژرمینال سه لایه ای



- ✓ در هفته ی سوم تکامل گاسترولاسیون اتفاق می افتد.
- ✓ در طی این فرآیند هر سه لایه ی زایا (اکتودرم ، مزودرم و اندودرم) در رویان بوجود می آید .
- ✓ گاسترولاسیون با ایجاد شیار ابتدایی (primitive streak) بر سطح اپی بلاست شروع می شود. انتهای سفالیک شیار گره ی ابتدایی نام دارد .
- ✓ در روز ۱۷ نوتوکورد تشکیل می شود که تشکیل آن از سمت قدام به خلف انجام می شود. پس نوتوکورد از صفحه ی پره کوردال تا گره ی اولیه امتداد می یابد.
- ✓ در این فرایند مجرایی به نام مجرای نورآنتریک بطور موقت (یک تا دو روز) کیسه ی زرده را به حفره ی آمنیونی ارتباط می دهد. نوتوکورد ایجاد صفحه ی عصبی را روی خود القا می کند .



1. Ectoderm
2. Primitive pit
3. Endoderm
4. Neurenteric canal
5. Notochord
6. Intra-embryonic mesoderm
7. Amniotic cavity
8. Yolk sac
9. Allantois
10. Cloacal membrane
11. Prechordal plate

تشکیل نوتوکورد

تراتوزنز در طی گاسترولاسیون

- ✓ گاهی بقایای شیار اولیه در ناحیه ی خاجی دنبالچه ای باقی می ماند. این توده ها از سلول های چند ظرفیتی تشکیل شده اند که تکثیر می یابند و تومور هایی را می سازند که تراتوم های خاجی دنبالچه ای نامیده می شوند و معمولا حاوی بافت هایی هستند که از هر سه لایه زایا مشتق می شوند. این تومور ها شایع ترین تومور نوزادان هستند .
- ✓ الانتونیس در حدود روز ۱۶ ظاهر می شود. دیورتیکول کوچکی است که از دیواره کیسه ی زرده که به داخل ساقه ی اتصالی راه می یابد. همزمان با این پدیده غشای کلواکی تشکیل می شود.
- ✓ در طی هفته ی سوم تشکیل سومیت از مزودرم و CNS از اکتودرم آغاز می شود .
- ✓ در طی هفته ی سوم نفوذ مزودرم خارج رویانی (بخش سوماتوپلوریک) به داخل پرز های اولیه سبب تشکیل پرزهای ثانویه می شود.
- ✓ در انتهای این هفته ، سلول های مزودرمی به رگ و سلول های خونی تمایز می یابند که سبب تشکیل پرزهای ثالثیه می شود. بنابر این تکامل پرزها، قبل از آغاز ضربان قلب (در هفته ی چهارم) رخ می دهد.
- ✓ پرز هایی که به سمت دسیدوای قاعده ای گسترش می یابند، پرز های اصلی یا لنگری نامیده می شوند .

آزمون

- ☑ در کدام یک از محل های زیر << بارداری خارج از رحمی >> بیشتر اتفاق می افتد ؟
- (۱) داخل تخمدان
- (۲) لوله ی رحمی ✓
- (۳) حفره ی شکم
- (۴) واژن
- ☑ ویلوس اولیه تا اواخر کدامیک از هفته های زیر مشخص می شود ؟
- (۱) اول
- (۲) دوم ✓

- ۳ سوم (۴) چهارم
- کدامیک از لایه های زیر سقف کیسه ی زرده ی اولیه را تشکیل می دهد؟
- (۱) اپی بلاست (۳) آمنیوبلاست
- (۲) هیپوبلاست ✓ (۴) تروفوبلاست
- مزودرم پوشاننده ی حفره ی آمنیون کدام یک از موارد زیر است ؟
- (۱) مزودرم خارج رویانی سوماتوپلوریک ✓ (۳) مزودرم داخل رویانی سوماتوپلوریک
- (۲) مزودرم خارج رویانی اسپلانکتوپلوریک (۴) مزودرم داخل رویانی اسپلانکتوپلوریک
- از بهم پیوستن حفرات درون مزودرم خارج رویانی کدام یک از بخش های زیر بوجود می آید ؟
- (۱) کیسه ی آمنیون
- (۲) کیسه ی زرده ی اولیه
- (۳) سلوم داخل رویانی
- (۴) حفره ی کوریونیک ✓

چکیده ی فصل ۴ - دیسک زایای ژرمینال سه لایه ای

- ✓ در هفته ی سوم تکامل گاسترولاسیون اتفاق می افتد که در طی این فرآیند هر سه لایه ی زایا (اکتودرم ، مزودرم و اندودرم) در رویان بوجود می آید .
- ✓ گاسترولاسیون با ایجاد شیار ابتدایی (primitive streak) بر سطح اپی بلاست شروع می شود
- ✓ تشکیل این شیار در روز ۱۴ و ۱۵ پس از لقاح می باشد.
- ✓ گاهی بقایای شیار اولیه در ناحیه ی خاجی دنبالچه ای باقی می ماند و سبب تراتوم های خاجی دنبالچه ای می شود.
- ✓ پرز هایی که به سمت دسیدوای قاعده ای گسترش می یابند ، پرز های اصلی یا لنگری نامیده می شوند .
- ✓ این شیار تا ناحیه ی سری رویان پیشروی نمی کند بلکه در فاصله ی دورتری از صفحه ی پره کوردیال که سوراخی به نام سوراخ اولیه ختم می شود .
- ✓ سلول های اپی بلاستی که از طریق شیار اولیه بین دولایه ی اپی بلاست و هایپوبلاست قرار می گیرند در دو جهت سری و دمی حرکت کرده بین این دو لایه را پر می کنند .
- ✓ گروهی از این سلول ها در سمت سری حرکت کرده و صفحه ی کاردیوژنیک را می سازند.

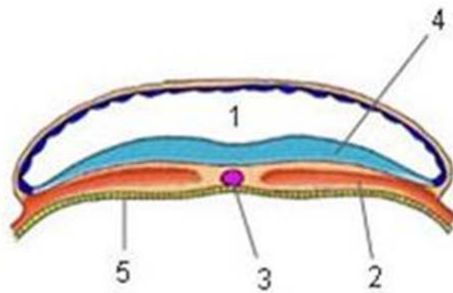
فصل ۵: دوره ی رویانی

✓ هفته های سوم تا هشتم تکامل جنینی را دوره ی رویانی یا دوره ی ارگانوژنز (اندام زایی) می نامند و ناهنجاری های مادر زادی اغلب در این دوره رخ می دهد.

مشتقات لایه زایای اکتودرمی

- ✓ صفحه ی عصبی ← ضخیم شدن اکتودرم روی نوتوکورد
- ✓ چین های عصبی ← درانتهای هفته ی سوم از برجسته شدن لبه های کناری صفحه ی عصبی
- ✓ ناودان عصبی ← ناحیه ی بین لبه های کناری برجسته
- ✓ نوروپورهای قدامی و خلفی ← با تشکیل لوله ی عصبی ، سوراخ هایی به نام نوروپورهای قدامی و خلفی در دو انتها باز می مانند که به حفره ی آمنیونی راه دارند .
- ✓ بسته شدن نوروپورهای کرانیال تقریباً در روز ۲۵ (مرحله ی ۱۸ تا ۲۰ سومیتی) رخ می دهد ، اما نوروپورهای خلفی در روز ۲۷ (مرحله ی ۲۵ سومیتی) بسته می شود.
- ✓ سلول های ستیغ عصبی بافت های گوناگونی را بوجود می آورند که عبارتند از : ملانوسیت ها، عقده های اعصاب جمجمه ای X، IX، VII، V ، سلول های شوان ، نرم شامه و عنکبوتیه ، بخش مرکزی آدرنال ، استخوان ها و بافت همبندی ساختمان های جمجمه ای صورتی و سلول های بالشتک های مخروطی تنه ای قلب.
- ✓ همزمان با بسته شدن لوله ی عصبی ، دو ضخامت اکتودرمی دو طرفه به نام پلاکود های شنوایی و عدسی مشاهده می شوند که وزیکول ها (حباب ها) شنوایی و عدسی چشم را می سازد .

- 1 . Amniotic cavity
- 2 . Mesoderm
- 3 . Notochord
- 4 . Ectoderm
- 5 . Endoderm

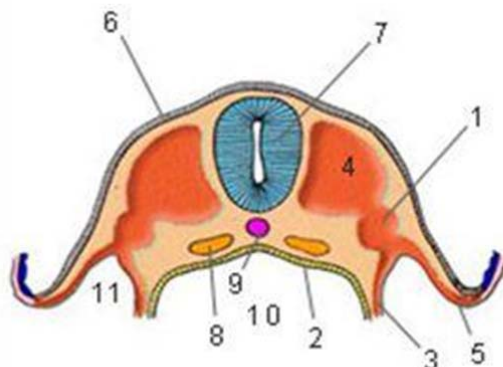


رویوان ۱۷ روزه

مشتقات لایه زایای مزودرمی

- مزودرم واسطه ای ، نفروتوم آینده ، طناب نفروژنی و احد برون ریزی دستگاه ادراری را می سازد.
- تمایز سلول های مزودرم احشایی دیواره ی کیسه ی زرده در حدود هفته ی سوم توده ی سلولی آنژیوژنیک (آنژیوبلاست) را می سازد .
- سلول های ادونتوبلاست (عاج ساز) از مزودرم مشتق می شوند در حالی که آملوبلاست (مینا ساز) از اکتودرم.

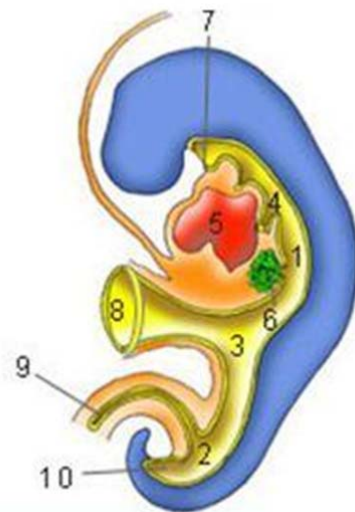
1. Intermediate mesoderm
2. Endoderm
3. Splanchnic mesoderm
4. Somite
5. Somatic mesoderm
6. Surface ectoderm
7. Neural tube
8. Dorsal aorta
9. Notochord
10. Yolk sac
11. Intraembryonic coelom



مشتقات لایه ی زایای مزودرمی (روز ۲۱)

مشتقات لایه زبای آندودرمی

- ✓ اصلی ترین عضو مشتق شده از آن ، دستگاه معده ای روده ای می باشد.
- ✓ بقیه ی مشتقات آندودرمی : اپی تلیوم دستگاه تنفسی و مئانه ، پارانشیم تیروئید ، پاراتیروئید ، کبد و پانکراس ، اپی تلیوم صندوق صماخی و شیپور استاش .
- ✓ در ابتدای هفته ی سوم سلول های مزودرمی که مزودرم احشایی دیواره ی کیسه ی زرده هستند به سلول ها و عروق خونی تمایز می یابند که این سلول ها آنژیوبلاست نامیده می شوند .



1. Foregut
2. Hindgut
3. Midgut
4. Tracheobronchial diverticulum
5. Heart
6. Liver bud
7. Buccopharyngeal membrane
8. Vitelline duct
9. Allantois
10. Cloacal membrane

مشتقات لایه آندودرمی

آزمون

- ✓ کدام یک از لایه های زیر در تشکیل پرز های جفت در آخر هفته ی سوم دخالت دارند ؟
 - (۱) سین سیتوتروفوبلاست
 - (۲) سیتوتروفوبلاست
- ✓ مزودرم داخل رویانی از تکثیر و تمایز سلول های به وجود می آید ؟
 - (۱) سیتوتروفوبلاست
 - (۲) مزودرم کوریونیک
- ✓ پرز های ثانویه فاقد کدام قسمت است ؟
 - (۱) سلول های سیتوتروفوبلاست
 - (۲) عروق خونی ✓
- ✓ صفحه ی دل ساز یا سازنده ی قلب در کدام یک از قسمت های زیر قرار دارد ؟
 - (۱) در عقب صفحه ی پره کوردی
 - (۲) در جلوی صفحه ی پره کوردی ✓
- ✓ شیار اولیه در کدام یک از زمان های زیر پدیدار می گردد ؟
 - (۱) اواسط هفته ی دوم تکامل جنینی
 - (۲) اول هفته ی سوم تکامل جنینی ✓

- ✓ هفته های سوم تا هشتم تکامل جنینی را دوره ی رویانی یا دوره ی ارگانوژنز (اندام زایی) می نامند و ناهنجاری های مادر زادی اغلب در این دوره رخ می دهد.
- ✓ بسته شدن نوروپورهای کرانیال تقریباً در روز ۲۵ (مرحله ی ۱۸ تا ۲۰ سومیتی) رخ می دهد ، اما نوروپور های خلفی در روز ۲۷ (مرحله ی ۲۵ سومیتی) بسته می شود.
- ✓ مشتقات سلول های ستیغ عصبی عبارتند از : ملانوسیت ها، عقده های اعصاب جمجمه ای X، IX، VII، V ، سلول های شوان ، نرم شامه و عنکبوتیه ، بخش مرکزی آدرنال ، استخوان ها و بافت همبندی ساختمان های جمجمه ای صورتی و سلول های بالشتک های مخروطی تنه ای قلب.
- ✓ **مشتقات لایه ی اکتودرمی :**
 - دستگاه عصبی مرکزی
 - دستگاه عصبی محیطی
 - لایه ی حساس گیرنده ها در چشم ، گوش و بینی
 - پوست ، مو و ناخن ها
 - غده ی هیپوفیز
 - غدد پستان و عرق
 - مینای دندان ها
- ✓ توده های سلولی آنژیوژنیک حاصل تمایز سلول های مزودرم احشایی هستند .
- ✓ جوانه ی کبدی از رشد سلول های اپیتلیال داخل لوله ی گوارش (آندودرم) تشکیل می شوند.
- ✓ غده ی تیروئید حاصل از رشد سلول های اپیتلیال کف دهان (آندودرم) تشکیل می شود.
- ✓ جوانه ی نای حاصل از رشد سلول های آندودرم پیشین روده می باشد .

فصل ۶: دوران جنینی

- ✓ از آغاز هفته ی نهم تا پایان زندگی داخل رحمی دوره ی جنینی (Fetus Period) اطلاق می شود .
- ✓ طول جنین معمولاً به صورت طول از رشد طولی خصوصاً در ماههای سوم تا پنجم چشمگیر است. اما بیشترین افزایش وزن جنین در طی دو ماه آخر بارداری رخ می دهد.
- ✓ طول جنین معمولاً از روی فاصله ی سر تا کپل (قد نشسته) و یا سر تا پاشنه که طول فرق سر تا پاشنه ی پا (قد ایستاده) را نشان می دهد، اندازه گیری می شود .
- ✓ یکی از چشمگیر ترین تغییرات دوران جنینی، کاهش سرعت رشد سر نسبت به سایر قسمت های بدن است .
- ✓ در ماه سوم اندازه ی سر، $CRL \frac{1}{2}$ ، در ماه پنجم $CHL \frac{1}{3}$ (فاصله ی بین سر تا پاشنه) و در زمان تولد $CHL \frac{1}{4}$ می باشد .
- ✓ در ماه سوم چشم ها که در ابتدا در طرفین سر قرار گرفته اند، به سطح و نترال صورت منتقل می شوند و گوش ها نزدیک به محل قطعی خود در طرفین سر قرار می گیرند.
- ✓ تا هفته ی دوازدهم کانون های استخوان سازی اولیه در استخوان های بلند و جمجمه پدیدار می شوند.
- ✓ طی ماه پنجم مادر به راحتی حرکات جنین را تشخیص می دهد .
- ✓ حساس ترین دوره ی تکاملی برای بروز نقص های زمان تولد هفته های سوم تا هشتم بارداری یا امبریونز است .
- ✓ قوس های روده در هفته ی یازدهم به داخل شکم باز می گردد.

وزن کم هنگام تولد

- ✓ عقب ماندگی رشد درون رحمی در جنین به زمانی اطلاق می شود که وزن هنگام تولد آن برای یک سن جنینی خاص زیر صدک دهم قرار دارد.
- ✓ مهمترین عامل تحریک کننده ی رشد در طی دوران تکامل قبل و بعد از تولد عامل رشد شبه انسولین I (IGF-I) است که دارای آثار میتوژنیک و آنابولیک است .
- ✓ این هورمون را بافت های جنین تولید می کنند و سطح سرمی آن به میزان رشد جنین بستگی دارد .

تشخیص های پیش از زایمان

- ✓ سونوگرافی کم خطر ترین روش ارزیابی رشد و نمو جنین در رحم است .
- ✓ آمنیو سنتز از هفته ی ۱۴ بارداری به بعد انجام می شود
- ✓ اندازه گیری مقدار آلفا - فیتوپروتئین : افزایش AFP: اسپینا بیفیدا، آنانسفالی، گاستروشری و امفالوسل
- ✓ نمونه برداری پرز های کوریونی (CVS) . مزیت آن این است که از هفته ی هشتم قابل انجام است

آزمون

- ✓ دوره ی ارگانوژنز کدام زمان زیر است ؟
 - (۱) هفته ی سوم تا پنجم زندگی داخل رحمی
 - (۲) هفته ی چهارم تا هشتم زندگی داخل رحمی ✓
 - (۳) هفته ی پنجم تا هشتم زندگی داخل رحمی
 - (۴) هفته ی ششم تا نهم زندگی داخل رحمی
- ✓ کدام یک از مشتقات اکتودرمی نمی باشد ؟
 - (۱) سلول های میوایی تلیال
 - (۲) سیستم عصبی
 - (۳) اپیدرم پوست
 - (۴) مخاط مثانه ✓
- ✓ کدام یک از سلول های زیر منشا مزودرمی دارند ؟
 - (۱) کبدی
 - (۲) اندوتلیال عروق ✓
 - (۳) تیروئیدی
 - (۴) اپی تلیال نای
- ✓ تمام سلول های زیر منشا آندودرمی دارد به جز :
 - (۱) سینوس اوروژنیتال
 - (۲) پروستات
 - (۳) غدد بولبواورترال
 - (۴) کیسه ی منی ✓

چکیده ی فصل ۶- دوره ی جنینی

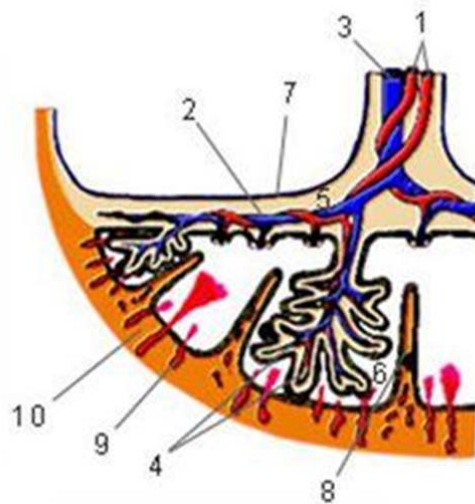
- ✓ از آغاز هفته ی نهم تا پایان زندگی داخل رحمی دوره ی جنینی (Fetus Period) اطلاق می شود.
- ✓ حساس ترین دوره ی تکاملی برای بروز نقص های زمان تولد هفته های سوم تا هشتم بارداری یا امبریوژنز است .
- ✓ در ماه سوم اندازه ی سر ، $CRL \frac{1}{2}$ ، در ماه پنجم $CHL \frac{1}{3}$ (فاصله ی بین سر تا پاشنه) و در زمان تولد $CHL \frac{1}{4}$ می باشد .
- ✓ در ماه سوم چشم ها که در ابتدا در طرفین سر قرار گرفته اند ، به سطح و نترال صورت منتقل می شوند.
- ✓ تا هفته ی دوازدهم کانون های استخوان سازی اولیه در استخوان های بلند و جمجمه پدیدار می شوند.
- ✓ قوس های روده در هفته ی یازدهم به داخل شکم باز می گردد.
- ✓ عقب ماندگی رشد درون رحمی در جنین به زمانی اطلاق می شود که وزن هنگام تولد آن برای یک سن جنینی خاص زیر صدک دهم قرار دارد.
- ✓ طی ماه پنجم مادر به راحتی حرکات جنین را تشخیص می دهد .
- ✓ (سونوگرافی کم خطر ترین روش ارزیابی رشد و نمو جنین در رحم است .
- ✓ آمنیو سنتز از هفته ی ۱۴ بارداری به بعد انجام می شود .
- ✓ افزایش AFP: اسپینا بیفیدا ، آنانسفالی ، گاستروشزی و امفالوسل
- ✓ مزیت نمونه برداری پرز های کوریونی (CVS) این است که از هفته ی هشتم قابل انجام است .

فصل ۷: پرده های جنینی و جفت

- ✓ در شروع ماه دوم خصوصیت تروفوبلاست ، وجود پرزهای ثانویه و ثالثیه ی فراوان است که به آن ظاهر شعاعی می دهد .
- ✓ این پرز ها در مزودرم صفحه ی کوریونی فرو رفته و از اطراف توسط پوسته سیتوتروفوبلاست خارجی به دسیدوای مادری متصل اند .با آغاز ماه چهارم ، سلول های سیتوتروفوبلاست و برخی سلول های بافت همبندی پرزهای ثالثیه ناپدید می شوند.
- ✓ با پیشرفت بارداری پرزهای واقع بر قطب رویانی به رشد و گسترش خود ادامه داده ، کوریون فروندوزوم (کوریون بوته ای شکل) را پدید می آورند.
- ✓ پرز های واقع در قطب مقابل رویانی تحلیل رفته و در ماه سوم این سطح از کوریون که هموار است ، کوریون صاف اطلاق می شود.
- ✓ دسیدوا لایه ی عملکردی آندومتر است که در طی زایمان ریزش پیدا می کند .دسیدوای واقع بر روی کوریون فروندوزوم دسیدوای قاعده ای نامیده می شود .لایه ی دسیدوایی واقع بر قطب مقابل رویانی ،دسیدوای کپسولی نامیده می شود. دسیدوای کپسولی نهایتا از بین می رود .
- ✓ تنها بخشی از کوریون که در فرایند تبادل شرکت می کند ، کوریون فروندوزوم است که همراه با دسیدوای قاعده ای جفت را تشکیل می دهد .

ساختمان جفت

- ✓ در آغاز ماه چهارم ، جفت دو بخش دارد : بخش جنینی که از کوریون پرز دار تشکیل شده است و بخش مادری که از دسیدوای قاعده ای تشکیل شده است .
- ✓ در سمت جنینی ، صفحه ی کوریونی که مرز بین جفت و جنین را تشکیل می دهد و در سمت مادری ، اطراف جفت را دسیدوای قاعده ای فرا گرفته که قسمتی از آن یعنی صفحه ی دسیدوایی بیشترین فرورفتگی را در جفت پیدا کرده است .
- ✓ در ماه های چهارم و پنجم ، دسیدوا تعدادی دیواره ی دسیدوایی (Decidual Septum) تشکیل می دهد که وارد فضای بین پرزی شده اما به صفحه ی کوریونی نمی رسند. در نتیجه ، همواره یک لایه ی سن سیشیال خون مادری موجود در حوضچه های بین پرزی را از بافت جنینی پرزها جدا می کند .
- ✓ جفت در پایان بارداری به شکل دیسکی به قطر ۱۵- ۲۵ سانتی متر است .اگر پس از تولد جفت را از سمت مادری نگاه کنیم ، ناحیه ی کمی برجسته با نام کوتیلیدون را می بینیم که توسط لایه ی نازکی از دسیدوای قاعده ای پوشیده شده است .
- ✓ عملکرد جفت : (۱) تبادل گاز ها و فرآورده های متابولیک بین گردش خون مادر و جنین و (۲) تولید هورمون



1. Umbilical arteries
2. Chorionic vessels
3. Umbilical vein
4. Placental villi
5. Chorionic plate
6. Cotyledons
7. Amnion
8. Decidual septum
9. Spiral artery
10. Decidual plate

ساختمان جفت

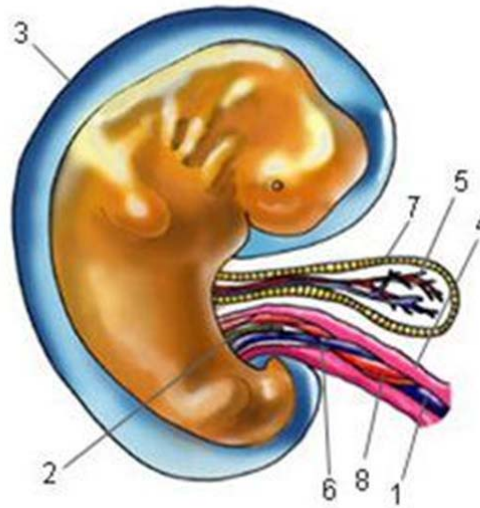
- تا پایان ماه چهارم ، جفت پروژسترون را به مقدار کافی برای ادامه ی بارداری حتی در صورت برداشته شدن جسم زرد یا نقص عملکرد آن ترشح می کند .
- جفت علاوه بر پروژسترون ، مقادیر فزاینده ای از هورمون های استروژنی (به ویژه استرادیول) را درست تا قبل پایان بارداری ترشح می کند و بیشترین میزان این هورمون ها درست تا همین زمان وجود دارد .
- در ماه دوم بارداری ، سین سیتوتروفوبلاست HCG را تولید می کند که جسم زرد را فعال نگه می دارد .
- هورمون مترشحه ی دیگر از جفت سوماتوماموتروپین (لاکتوژن جفتی) است که ماده ای شبیه به هورمون جفت می باشد و به جنین برای استفاده از گلوکز خون مادر ، حق تقدم می دهد و تا حدودی مادر را دیابتوژنیک می کند و در تکامل پستان نیز نقش دارد .

آمنیون و بند ناف

- حلقه ی نافی ابتدایی حلقه ی بیضی شکلی ما بین آمنیون و اکتودرم است.
- در پنجمین هفته ی تکامل جنینی ساختمان های زیر از این حلقه عبور می کنند :
 ۱. ساقه ی اتصالی که حاوی آلانتوئیس و رگ های نافی مشتمل بر دو سرخرگ و یک سیاهرگ است .

- ۲. ساقه ی زرده (مجرای زرده ای) همراه با عروق زرده ای .
- ۳. مجرای اتصال دهنده حفرات داخل رویانی و خارج رویانی .
- برخی از قوس های روده ای وارد سلوم خارج رویانی بند ناف می شوند (فتق نافی فیزیولوژیک). در حدود پایان ماه سوم این قوس ها به درون بدن باز می گردند. (شروع آن هفته ی ۵-۶ می باشد)

1. Connecting stalk
2. Allantois
3. Amnion
4. Wharton's jelly
5. Vitelline vessels
6. Umbilical vein
7. Yolk sac
8. Umbilical arteries



ساختار بند ناف جنین

مایع آمنیون

- ✓ اشکال در بلع پلی هیدر آمنیوس ایجاد می کند و اشکال در ساخت و دفع ادرار اولیگوهایدر آمنیوس (کمتر از ۴۰۰ میلی لیتر مایع)
- ✓ حفره ی آمنیون از مایعی شفاف و آبکی پر شده است که دراصل منشا آن از خون مادر و تا حدی نیز از سلول های آمنیونی است.
- ✓ مقدار این مایع از حدود ۳۰ ml در هفته ی دهم حاملگی، به ۳۵۰ ml در هفته ی بیستم و ۱۰۰۰-۸۰۰ ml در هفته ی سی وهفتم افزایش می یابد.
- ✓ در ماه های اول بارداری، رویان از طریق بند ناف در این مایع که به شکل یک بالشکت محافظ عمل می کند، شناور است.
- ✓ این مایع (۱) ضربه گیر است. (۲) از چسبندگی رویان به آمنیون جلوگیری می کند، و (۳) به جنین اجازه ی حرکت می دهد. مایع آمنیون هر سه ساعت یک بار تعویض می شود.
- ✓ از آغاز ماه پنجم ، جنین مایع آمنیوتیک خود را می بلعد و تخمین زده اند که در روز حدود ۴۰۰ ml یعنی نیمی از کل این مایع را می نوشد.
- ✓ ادرار روزانه ی جنین از ماه پنجم به مایع آمنیون افزوده می شود ولی بیش تر آب است چرا که در این زمان جفت است که به عنوان محل تبادل مواد زاید متابولیک عمل می کند.
- ✓ هیدر آمنیوس یا پلی هیدر آمنیوس اصطلاحی است که به زیاد بودن مایع آمنیوتیک (۲۰۰۰-۱۵۰۰ ml) اطلاق می شود.
- ✓ علل اولیه ی هیدر آمنیوس شامل این موارد است: موارد ایدئوپاتیک ، دیابت مادر و نقایص مادر زادی از جمله اختلالات دستگاه مرکزی (مثلا آنانسفالی) و نقایص دستگاه گوارش (آترزی ها مثلا آترزی مری) که مانع بلع مایع آمنیوتیک توسط جنین می شود.
- ✓ الیگوهایدر آمنیوس به کم بودن مایع (کم تر از ۴۰۰ ml) می گویند که این حالت می تواند در اثر آترزی کلیه ایجاد شود.

دو قلوها

- ✓ شایع ترین آن ها دوتخمی هستند، ناشی از حضور دو تخمک همزمان. لانه گزینی آن ها متفاوت خواهد بود.
- ✓ دوقلوهای تک تخمکی ناشی از جدا شدن تخم در مراحل ابتدایی رشد می باشند. چنانچه در مرحله ی اولین تقسیم تخم، جدا شدن رخ دهد، با وجود تشابه ژنتیکی کامل، جداگانه جایگزین شده و رشد خواهند کرد.
- ✓ چنانچه جدا شدن در مراحل بلاستوسیت رخ دهد، دو توده ی سلولی داخلی جدا می شوند. پس کوریون و جفت مشترک خواهد بود ولی آمنیون جدا است.
- ✓ اگر جدا شدن در مراحل نهایی رشد باشد، امکان ایجاد دوقلو های به هم چسبیده وجود دارد که برحسب محل اتصال نامگذاری می شوند.

آزمون

- ✓ فضای بین ویلوزیته جفت حاوی همه ی موارد زیر است بیض :

- ۱) اکسیژن (۳) الکترولیت
- ۲) خون جنینی ✓ (۴) خون مادری
- ✓ در کدام مرحله تکاملی زیر امکان بوجود آمدن دو قلوئی تک تخمی وجود ندارد؟
- ۱) مرحله ی دو سلولی (۳) بلاستوسیت ۵ روزه
- ۲) مرحله ی مورولا (۴) مرحله ی شیار اولیه ✓
- ✓ سرنوشت دسیدوای کپسولی چه می شود؟
- ۱) جزئی از آمنیون می شود (۳) در ساختن جفت شرکت می کند
- ۲) از بین می رود (۴) با دسیدوای جداری ادغام می شود ✓
- ✓ کدام یک از موارد زیر می تواند موجب پلی هیدرآمنیوس شود؟
- ۱) جابجایی عروق بزرگ (۳) انسداد مری ✓
- ۲) انسداد مجاری ادراری (۴) اکستروفی مثانه
- ✓ آمنیون اولیه در بین کدامیک از سلول های زیر بوجود می آید؟
- ۱) مزودرم خارج رویانی (۳) هیپوبلاست
- ۲) تروفوبلاست (۴) اپی بلاست ✓

چکیده ی فصل پرده های جنینی و جفت

- با پیشرفت بارداری پرزهای واقع بر قطب رویانی به رشد و گسترش خود ادامه داده ، کوریون فروندوزوم (کوریون بوته ای شکل) را پدید می آورند.
- پرز های واقع در قطب مقابل رویانی تحلیل رفته و در ماه سوم این سطح از کوریون که هموار است ، کوریون صاف اطلاق می شود.
- دسیدوای واقع بر روی کوریون فروندوزوم دسیدوای قاعده ای نامیده می شود .
- لایه ی دسیدوایی واقع بر قطب مقابل رویانی ، دسیدوای کپسولی نامیده می شود که نهایتا از بین می رود .
- در پرز های جنینی اولیه حد فاصل خون جنینی و خون مادری چهار لایه ی ۱) سن سیشیوم (۲) سیتوتروفوبلاست (۳) بافت همبندی (۴) آندوتلیوم می باشد .
- در حدود ماه چهارم لایه های ۲ و ۳ از بین رفته و تنها سین سیشیوم و آندوتلیوم عروق مادر در بین این دو خون فاصله می اندازد .
- برخی از قوس های روده ای در هفته ی ۵-۶ وارد سلوم خارج رویانی بند ناف می شوند (فتق نافی فیزیولوژیک)
- در انتهای ماه چهارم جفت به اندازه ای تولید پروژسترون می کند که حضور جسم زرد دیگر برای ادامه ی بارداری ضروری نیست .
- هیدرآمنیوس یا پلی هیدرآمنیوس اصطلاحی است که به زیاد بودن مایع آمنیوتیک (۱۵۰۰-۲۰۰۰ml) اطلاق می شود.
- علل اولیه ی هیدرآمنیوس شامل این موارد است: موارد ایدئوپاتیک ، دیابت مادر و نقایص مادر زادی از جمله اختلالات دستگاه مرکزی (مثلا آنانسفالی) و نقایص دستگاه گوارش (آترزی ها مثلا آترزی مری) که مانع بلع مایع آمنیوتیک توسط جنین می شود.
- الیگو هیدرآمنیوس به کم بودن مایع (کم تر از ۴۰۰ml) می گویند که این حالت می تواند در اثر آترزی کلیه ایجاد شود.
- شایع ترین ناهنجاری کروموزومی سندرم داون است که میزان بروز این ضایعه با سن مادر نسبت مستقیم دارد .

فصل ۸ : دستگاه اسکلتی

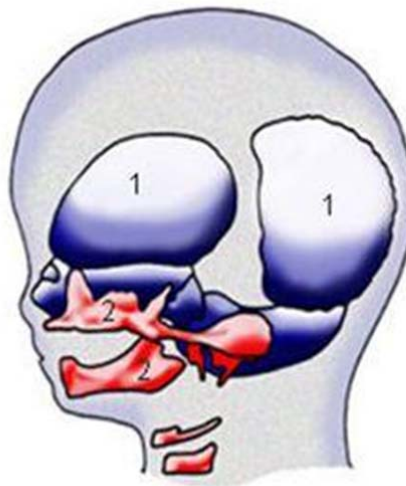
- ✓ دستگاه اسکلتی رویان از مزودرم کنار محوری ، مزودرم صفحه ی جانبی (لایه ی سوماتیک) و ستیغ عصبی به وجود می آید.
- ✓ مزودرم کنار محوری در ناحیه ی سر سومیتومر و از گردن به پایین سومیت را تشکیل می دهد. سومیت ها شامل یک بخش شکمی میانی (اسکلروتوم) و یک بخش پشتی طرفی به نام (درمیوتوم) می باشد.
- ✓ در برخی استخوان ها مثل استخوان های پهن جمجمه، مزانشیم مستقیماً به استخوان تبدیل می شود که این فرایند را استخوانی شدن غشایی می نامند.
- ✓ در بیش تر استخوان ها ، سلول های مزانشیمی، اول یک سری قالب های غضروفی هیالین را می سازند که بعداً به طریقه ی استخوانی شدن درون غضروفی به استخوان تبدیل می شوند.

جمجمه

جمجمه شامل دو بخش است :

- ✓ **نوروکرایوم** که یک پوشش حفاظتی حول مغز را تشکیل می دهد .
- ✓ **ویسروکرایوم** : سازنده ی اسکلت صورت

1. Neurocranium
2. Viscerocranium



ساختمان های استخوانی سر و صورت

نوروکرایوم

- ✓ خود از دو بخش تشکیل شده است :
- ۱. بخش غشایی که متشکل از استخوان های پهن است و مغز را مانند سقفی در بر می گیرد.
- ۲. بخش غضروفی یا کندروکرایوم که کف جمجمه را می سازد .
- ستیغ عصبی سازنده ی سقف و قسمت اعظم کناره های جمجمه است و فقط ناحیه ی پس سری و بخش های خلفی کپسول شنوایی از منشا مزودرم کنار محوری هستند.
- تیغه های استخوانی (اسپیکول) ، ویژگی مهم استخوان های غشایی هستند.
- کف استخوان پس سری ، از غضروف پاراکوردی و تنه ی سه اسکلروتوم به وجود می آید.
- بخش غضروفی کف جمجمه را می سازد (پروانه ای واتموئید). این بخش یک غضروف میانی می سازد(صفحه میانی). در دو طرف آن توده های مزانشیمی حضور دارند که بال کوچک اسفنوئید و بال بزرگ آن و قسمت خاره ای و پیشانی گیجگاهی را می سازد.

ویسروکرایوم

- ✓ شامل مجموعه ی استخوان های صورت است واکثراً از غضروف های دو زوج اول کمان های حلقی ایجاد می شود. استخوانچه ی رکابی توسط کمان دوم ایجاد می شود .

ناهنجاری های جمجمه - صورتی و دیس پلازی های استخوانی

۱. **آنانسفالی و کرایوشزی** (ناشی از بسته نشدن نوروپور کرایال است)
۲. **انسفالوسل**: بیرون زدن مغز با منژ
۳. **کرایوسیتوز**(بسته شدن زود رس درز های جمجمه)
۴. **اسکافوسفالی** : بسته شدن زود رس درزهای ساژیتال
۵. **آکروسفالی** : بسته شدن زود رس درزهای کروئال (ایجاد جمجمه ی برج مانند)

۶. پلاژیوسفالی: بسته شدن غیر قرینه ی درزهای کروئال
۷. آکندروپلازی : شایع ترین نوع کوتولگی که بیشتر استخوان های بلند را درگیر می کند.
۸. دیس پلازی کشنده : شایع ترین شکل کشنده ی کوتولگی در نوزادان است .
- این بیماری دو شکل دارد که هر دو شکل آن اتوزوم غالب است.
- در نوع اول استخوان های فمور کوتاه و کمانی است و جمجمه گاهی طبیعی و گاهی به شکل شبدر است .
- در نوع دوم استخوان های فمور صاف و تقریبا بلند هستند ولی به علت کرانیوسینوستوز شدید جمجمه به شکل برگ شبدر در آمده است .
۹. هیپوکندروپلازی : نوع دیگری از کوتولگی اتوزومال غالب است که به نظر می رسد شکل خفیف تری ACH است .
۱۰. اکرومگالی : بزرگی انتهاها در اثر پر کاری مادر زادی غده ی هیپوفیر و تولید بیش از حد هورمون رشد ایجاد می شود .

اندام ها

- ✓ در راس اندام ها ، تیغه ی اکتودرمی راسی (AER) ایجاد می شود. سلول های دور از آن به ماهیچه و غضروف متمایز می شوند. مرگ برخی از سلول های AER سبب جدا شدن انگشتان می شود.
- ✓ جوانه ی اندام ها به شکل بیرون زدگی از دیواره ی قدامی طرفی بدن در پایان هفته ی چهارم تکامل قابل مشاهده است
- ✓ اولین قالب غضروفی استخوان اندام ها در هفته ی ۶ دیده می شود.
- ✓ مراکز استخوان سازی در هفته ی ۸ تا ۱۲ در استخوان های دراز ایجاد می شود .

ناهنجاری های اندام ها

- ✓ آملیا (نبودن یک یا دو اندام)
- ✓ مروملیا (استخوان های کوچک و بد شکل)
- ✓ میکروملیا (کوتاهی تمام بخش های اندام ها)
- ✓ پلی داکتیلی (وجود انگشتان اضافی در دست ها و پاها)
- ✓ سین داکتیلی (به هم چسبید اندام ها)
- ✓ کلاب فوت (چرخش کف پا به داخل)
- ✓ دست و پای شکاف دار (ناهنجاری چنگال خرچنگ) : وجود شکاف غیر طبیعی بین دومین و چهارمین استخوان متاکارپ و بافت های نرم آن ها
- ✓ در رفتگی مادرزادی لگن (در جنس مونث بیشتر)

ستون مهره ها

- در طی هفته ی ۴ ، سلول های اسکروتوم نخاع و نوتوکورد را در بر می گیرد و در همین حین قطعه قطعه می شود .
- سلول های مزانشیمی که در بین بخش سری و دمی یک قطعه ی اسکروتومی قرار دارند، تکثیر نمی یابند ولی فضای بین دو جسم مهره ای پیش غضروفی را پر می کنند.
- این سلول ها، به تشکیل دیسک های بین مهره ای کمک می کنند.
- نوتوکورد در محل جسم های مهره ای کاملا از بین می رود ولی در ناحیه ی دیسک های بین مهره ای باقی می ماند و بزرگ می شود. در این جا ، نوتوکورد به تشکیل نوکلئوس پولپوزوس کمک می کند که خود بعدا به وسیله ی حلقه ای فیبری به نام آنولوس فیبروزوس احاطه می شود. این دو ساختار با همدیگر ، دیسک بین مهره ای را می سازند.

نقایص مهره ای

- ✓ اسکلیوز: خمیدگی جانبی ستون مهره ها
- ✓ اسپینا بیفیدا : عدم اتصال کمان های مهره ای

دنده ها و جناغ

- ✓ دنده ها از زائده های دنده ای مهره های سینه ای ایجاد می شوند و بنابر این از بخش اسکروتومی مزودرم کنار محوری منشا گرفته اند .
- ✓ جناغ مستقلا و در مزودرم سوماتیک دیواره ی شکمی بدن به وجود می آید .

آزمون

بسته شدن زودرس درزهای کروئال سبب کدام یک از عوارض زیر می گردد؟

(۱) پلاژیوسفالی (۳) اسکافوسفالی

(۲) آنانسفالی (۴) آکروسفالی ✓

اسکروتوم منشا کدام یک از ساختمان های زیراست ؟

- (۱) ستون مهره ها ✓
 (۲) نخاع شوک
 علت کوچک ماندن صورت در هنگام تولد کدام است ؟
 (۱) سینوس های صورت رشد نکرده است ✓
 (۲) فک بالا استخوانی نشده است
 (۳) عضلات
 (۴) پوست
 (۳) ستیغ عصبی کوچ نکرده است
 (۴) فک پایین استخوانی نشده است

چکیده ی فصل ۸ - دستگاه اسکلتی

- ✓ دستگاه اسکلتی رویان از مزودرم کنار محوری ، مزودرم صفحه ی جانبی (لایه ی سوماتیک) و ستیغ عصبی به وجود می آید.
- ✓ در برخی استخوان ها مثل استخوان های پهن جمجمه،مزانسیم مستقیما به استخوان تبدیل می شود که این فرایند را استخوانی شدن غشایی می نامند.
- ✓ در ابتدا صورت در مقایسه با نوروکرائیوم کوچک می باشد که به علت (۱) عدم وجود سینوس های هوایی رشد یافته (۲) اندازه ی کوچک استخوان ها می باشد .
- ✓ در بیش تر استخوان ها ، سلول های مزانشیمی،اول یک سری قالب های غضروفی هیالین را می سازند که بعدا به طریقه ی استخوانی شدن درون غضروفی به استخوان تبدیل می شوند.
- ✓ جمجمه شامل دو بخش است :نوروکرائیوم و ویسروکرائیوم
- ✓ اولین قالب غضروفی استخوان اندام ها در هفته ی ۶ دیده می شود.
- ✓ مراکز استخوان سازی در هفته ی ۸ تا ۱۲ در استخوان های دراز ایجاد می شود .
- ✓ نوتوکورد در محل جسم های مهره ای کاملا از بین می رود ولی در ناحیه ی دیسک های بین مهره ای باقی می ماندو بزرگ می شود.در این جا ، نوتوکورد به تشکیل نوکلئوس پولپوزوس کمک می کند که خود بعدا به وسیله ی حلقه ای فیبری به نام آنولوس فیبروزوس احاطه می شود.این دوساختاربا همدیگر ،دیسک بین مهره ای را می سازند.
- ✓ دندها از زایده های دنده ای مهره های سینه ای ایجاد می شوند و بنابر این از بخش اسکروتومی مزودرم کنار محوری منشا گرفته اند .
- ✓ جناغ مستقلا و در مزودرم سوماتیک دیواره ی شکمی بدن به وجود می آید .

فصل ۹: دستگاه ماهیچه ای

- ✓ به جز بخشی از بافت ماهیچه ای صاف ، دستگاه ماهیچه ای از لایه زایای مزودرمی بوجود می آید و شامل ماهیچه اسکلتی ، صاف و ماهیچه قلب است .
- ✓ ماهیچه های مخطط از مزودرم کنار محوری مشتق می شوند .
- ✓ ماهیچه های صاف از مزودرم تنه ای اطراف روده مشتق می شوند.
- ✓ ماهیچه های قلبی از مزودرم تنه ای اطراف لوله قلبی مشتق می شوند.
- ✓ تا پایان هفته ی پنجم سلول های عضلانی در دودسته قرار می گیرند یک بخش پشتی کوچک به نام اپی مر(منشا باز کننده های ستون مهره ها) و هیپومر که محصول مهاجرت سلول های پشتی جانبی سومیت است (منشا خم کننده های جانبی و شکمی)
- ✓ میوبلاست های هیپومرهای گردنی عضلات اسکالن (ترده ای) ، ژنوهیوئید (چانه ای -لامی) و عضلات جلو مهره ای را می سازند.
- ✓ میوبلاست های نواحی سینه ای به سه لایه تقسیم می شوند: عضله ی بین دنده ای خارجی ، بین دنده ای داخلی و داخلی ترین بین دنده ای یا عضله ی عرضی سینه ای دیده می شود .
- ✓ در ناحیه ی جدار شکم این سه لایه ی ماهیچه ای عبارتند از ماهیچه ی مایل خارجی ، مایل داخلی و عرضی شکم .

ماهیچه های اندام

- ✓ اولین علامت ظهور ماهیچه های اندام ها ، در هفته ی هفتم ، تکامل به صورت متراکم شدن مزانشیم نزدیک قاعده ی جوانه ی اندام ها دیده می شود.
- ✓ با طویل شدن جوانه ی اندام ها، بافت ماهیچه ای نیز به دو جزء خم کننده و راست کننده تقسیم می شود.
- ✓ جوانه ی اندام فوقانی ، مقابل پنج قطعه ی تحتانی گردنی و دو قطعه ی فوقانی سینه ای قرار دارد. جوانه ی اندام تحتانی، مقابل چهار قطعه ی تحتانی کمری و دو قطعه ی فوقانی خاجی قرار دارد.
- ✓ عصب رادیال که به عضلات راست کننده عصب می دهد، از اتحاد شاخه های قطعه ای پشتی تشکیل شده است درحالی که اعصاب اولنار و عصب مدین که به عضلات خم کننده عصب می دهند از اتحاد شاخه های شکمی به وجود می آیند.

میوبلاست های ناحیه ی کمری

- ✓ عضله ی مربع کمری در حالی که در ناحیه ی خاجی دنبالچه ای دیافراگم لگنی و عضلات مخطط مقعد را تشکیل می دهد .
- عضلات سر از سومیتومر ها و سومیت های ۱ تا ۵ مشتق می شوند.
- سومیت ۱ و ۲ عضله حنجره ای داخلی و سومیت ۲ تا ۵ عضلات زبان را می سازد.
- در هفته ی ۷ اولین علامت ظهور ماهیچه در اندام ها به صورت متراکم شدن مزانشیم نزدیک قاعده آنها مشاهده می شود
- در هفته ی ۴ به محض تشکیل جوانه ها اندام ها اعصاب نخاعی مربوط به بافت مزانشیم نفوذ می کند .

منشا مزودرمی	ماهیچه ها	عصب گیری
سومیتومر های ۱ و ۲	راست فوقانی، میانی و شکمی	محرک چشم (اکولوموتور)
سومیتومر ۳	مایل فوقانی	قرقره ای
سومیتومر ۴	ماهیچه هایی که دهان را می بندند	سه شاخه
سومیتومر ۵	راست جانبی	دور کننده (ابدوسنس)
سومیتومر ۶	ماهیچه های باز کننده ی دهان و سایر ماهیچه های قوس دوم	صورتی
سومیتومر ۷	نیزه ای حلقی	زبانی حلقی
سومایت های ۱ و ۲	حنجره ای داخلی	واگ
سومایت های ۲ تا ۵	عضلات زبان	زیر زبانی

آزمون

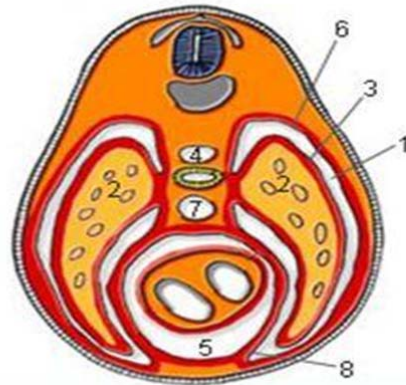
- کدام یک از سلول های زیر منشا اکتودرمی دارند ؟
- عضلات مخطط اندام ها
- عضلات صاف عنبیه ✓
- کدام یک از عضلات زیر منشا هیپومری دارند ؟
- عضلات صورت
- عضلات اطراف کره ی چشم
- عضلات دیواره ی طرفی قدامی شکم ✓
- عضلات اکستانسور ستون فقرات

چکیده ی فصل ۹: دستگاه ماهیچه ای

- ✓ به جز بخشی از بافت ماهیچه ای صاف ، دستگاه ماهیچه ای از لایه زایای مزودرمی بوجود می آید و شامل ماهیچه اسکلتی ، صاف و ماهیچه قلب است .
- ✓ ماهیچه های مخطط از مزودرم کنار محوری مشتق می شوند .
- ✓ ماهیچه های صاف از مزودرم تنه ای اطراف روده مشتق می شوند.
- ✓ ماهیچه های قلبی از مزودرم تنه ای اطراف لوله قلبی مشتق می شوند.
- ✓ تا پایان هفته ی پنجم سلول های عضلانی در دودسته قرار می گیرند (۱) بخش پشتی کوچک به نام اپی مرو (۲) هیپومر
- ✓ اولین علامت ظهور ماهیچه های اندام ها ، در هفته ی هفتم ، تکامل به صورت متراکم شدن مزانشیم نزدیک قاعده ی جوانه ی اندام ها دیده می شود.
- ✓ عضلات سر از سومیتومر ها و سومیت های ۱ تا ۵ مشتق می شوند.
- ✓ سومیت ۱ و ۲ عضله حنجره ای داخلی و سومیت ۲ تا ۵ عضلات زبان را می سازد.
- ✓ سومیت ۱ و ۲ عضله حنجره ای داخلی و سومیت ۲ تا ۵ عضلات زبان را می سازد.

فصل ۱۰: حفرات بدن

✓ در پایان هفته ی سوم، مزودرم داخل رویانی در دو طرف خط وسط در اثر تمایز به سه بخش تقسیم می شود: بخش کنار محوری، بخش بینابینی و صفحه ی جانبی. با ایجاد شکاف های بین سلولی، مزودرم صفحه ی جانبی به دو لایه تقسیم می شود: لایه ی مزودرم سوماتیک و لایه ی مزودرم احشایی.



1. Pleural cavity
2. Lung
3. Visceral pleura
4. Aorta
5. Pericardial cavity
6. Parietal pleura
7. Superior vena cava
8. Fibrous pericardium
9. Heart

- صفحه ی جانبی به دو لایه تقسیم می شود: لایه ی مزودرم سوماتیک و لایه ی مزودرم احشایی.
- فضای بین این دو، سلوم داخل رویانی (حفره ی تنه ای) نام دارد. با پیشرفت خمیدگی های سری و دمی و جانبی ارتباط این فضا با سلوم خارج رویانی قطع می شود. مزودرم سوماتیک به سلول های مزوتلیومی تبدیل می شوند و لایه ی جداری غشاهای سروزی را می سازند. مزودرم احشایی لایه ی احشایی سروزی را می سازد. مزانتز پشته ی حد فاصل این دو می باشد.

شکل گیری حفرات بدن

نقایص دیواره ی تنه

شکاف جناغ

- ✓ نقصی در دیواره ی شکمی بدن است که در اثر جوش نخوردن ستون مزودرمی دو طرف که مسئول تشکیل جناغ اند به وجود می آید. در برخی از موارد قلب از طریق نقص جناغی بیرون می زند و در خارج از بدن قرار می گیرد که به آن اکتوپیی قلب می گویند. گاهی این نقص هم قفسه ی سینه و شکم را درگیر می کند و طیفی از ناهنجاری ها را به وجود می آورد که پنتالوژی کانترل اطلاق می شود. این ناهنجاری شامل شکاف جناغ، اکتوپیی قلب، امفالوسل، فتق دیافراگمی (در قسمت قدام) و نقص مادرزادی قلب (نقص بین دیواره بطنی و تترالوژی فالو) است.

امفالوسل

- ✓ در اثر عدم بازگشت روده به داخل حفره بدن رویان پس از فتق فیزیولوژی طی هفته های ششم تا دهم است. این بیماری به میزان زیادی با مرگ و میر (۲۵٪) و بد شکلی های شدید نظیر ناهنجاری های قلبی (۵۰٪) و نقص لوله ی عصبی (۴۰٪) همراه است.

گاستروشری

- ✓ فتق مستقیم محتویات شکم به درون حفره ی آمنیوتیک از طریق دیواره ی بدن است. این نقص در کنار ناف و غالباً در سمت راست و در ناحیه ای ایجاد می شود که در اثر از بین رفتن سیاهرگ نافی راست تضعیف شده است

دیافراگم و قفسه ی سینه

- ✓ دیواره ی عرضی سلوم داخل رویانی را تقسیم می کند. این دیواره در طرفین پیشین روده مجرای دور قلبی صفاقی را ایجاد می کند. رشد جوانه های شش ها این مجرا را محدود می کند. نهایتاً عناصر ماهیچه ای از جدار بدن شروع به حرکت به سمت مرکز می کنند.
- ✓ دیافراگم از عناصر زیر تشکیل شده است: ۱- دیواره ی عرضی ۲- دو پرده ی جنبی - صفاقی (پلوروپریتونئال) ۳- ماهیچه های مشتق از جدار ۴- مزانتز مری (مزانتز مری سازنده ی ستون های دیافراگم می باشد)

فتق های دیافراگمی

- ✓ فتق های مادرزادی دیافراگمی یکی از ناهنجاری هایی است شایع در نوزادان است و بیشتر به این علت ایجاد می شود که یک یا هر دو غشای جنب صفاقی، نمی توانند مجاری پریکاردی - صفاقی را ببندند. در این حالت حفرات صفاقی و جنبی در امتداد دیواره ی خلفی تنه، به هم راه پیدا می کنند. چنین نقصی به احشای شکمی اجازه می دهد که به حفره ی جنب وارد شوند.

- ✓ در ۸۵ - ۹۰ درصد موارد، فتق در سمت چپ قرار دارد و قوس های روده ای، معده، طحال و بخشی از کبد ممکن است به قفسه ی سینه وارد شوند.
- ✓ به علت وجود احشای شکمی در قفسه ی سینه، قلب به جلو رانده می شود و ریه ها تحت فشار قرار می گیرند و معمولاً دچار هیپوپلازی می شوند.

- ✓ گاهی بخش کوچکی از الیاف ماهیچه ای دیافراگم تشکیل نمی شوند و فتق ایجاد شده تا هنگامی که کودک چند سال از عمرش بگذرد تشخیص داده نمی شود. چنین نقصی معولا در بخش قدامی دیافراگم است و فتق پاراسترنال نامیده می شود. در این حالت کیسه ی کوچکی از صفاق که حاوی قوس های روده ای است می تواند از بین بخش هایی استرنال و دنده ای دیافراگم به قفسه ی سینه وارد شود .
- ✓ نوع دیگری از فتق دیافراگمی ، فق مری است که به علت کوتاه بودن مادرزادی مری ایجاد می شود و در این حالت بخش های فوقانی معده در قفسه ی سینه می مانند و معده در محل دیافراگم تحت فشار قرار می گیرد .

آزمون

✓ منشا جنینی حفره ی پلورال از می باشد ؟

Extra embryonic mesoderm (۱)

✓ Intraembryonic coelom (۲)

Extra embryonic coelom (۳)

Amniotic cavity (۴)

✓ رشد ناقص کدام ساختمان منجر به بروز فتق دیافراگماتیک می گردد؟

(۱) پرده های جنبی - صفاقی ✓

(۲) پرده های جنبی - دور قلبی

(۳) قسمت تاندونی دیافراگم

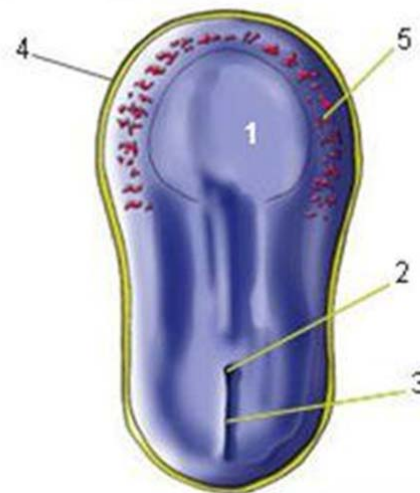
(۴) قسمت عضلانی دیافراگم

چکیده ی فصل ۱۰: حفرات بدن

- ✓ در پایان هفته ی سوم، مزودرم داخل رویانی در دو طرف خط وسط در اثر تمایز به سه بخش تقسیم می شود: بخش کنار محوری ، بخش بینابینی و صفحه ی جانبی .
- ✓ فضای بین مزودرم سوماتیک و مزودرم اسپلانکتیک را سلوم داخل جنینی یا حفره ی داخل بدن می نامند .
- ✓ سپس این فضا با چینهای پیشرونده به چندین بخش تقسیم می شوند از جمله فضای پریکاردی و پلورال
- ✓ دیافراگم از ساختار های زیر تشکیل شده است: ۱- دیواره ی عرضی ۲- دو پرده ی جنبی - صفاقی (پلوروپریتونفال) ۳- ماهیچه های مشتق از جدار ۴- مزانتر مری (مزانتر مری سازنده ی ستون های دیافراگم می باشد)
- ✓ فتق های دیافراگمی یکی از شایع ترین مالفورماسیون های نوزادان می باشد و به طور عمده ناشی از نقص یک طرفه یا دو طرفه پرده های جنبی - صفاقی در بستن کانال های دور قلبی - احشایی می باشند .

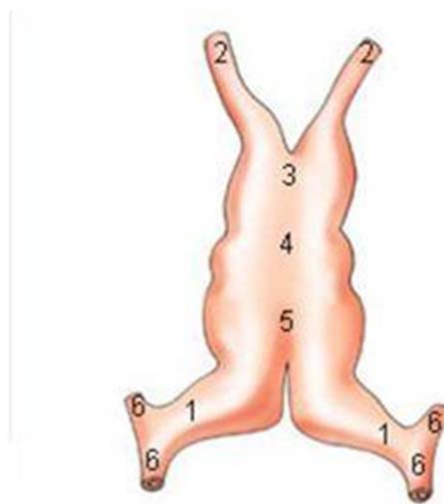
فصل ۱۱ : دستگاه قلبی عروقی

- ✓ دستگاه عروقی در اواسط هفته ی ۳ با تشکیل آنژیوبلاست از مزودرم احشایی شروع به تشکیل می کند.
- ✓ با گذشت زمان این توده مجرا دار و یکی شده و عروق نعل اسبی شکل را ایجاد می کند که بخش قدامی و مرکزی آن منطقه ی قلب ساز نامیده می شود. حفره ی سلومی روی آن به پریکارد تبدیل خواهد شد .



1. Neural plate
2. Primitive node
3. Primitive streak
4. Cut edge of amnion
5. Angiogenic cell clusters

- ✓ با رشد بیشتر لوله ی قلبی در روز ۲۳ خمیدگی پیدا می کند ، بخش سری این لوله در جهت شکمی ودمی و به سمت راست خم می شود در حالی که بخش دهلیزی (دمی) آن در جهت پشتی سری و به سمت چپ خم می شود و قوس قلبی تشکیل می شود که تا روز ۲۸ تکمیل می گردد .
- ✓ در حین تشکیل قوس های قلب اتساعاتی در سراسر طول لوله ظاهر می شوند: دهلیز ، پیاز قلبی و بطن اولیه ، ریشه ی آئورت و تنه ی شریانی



1. Sinus venosus
2. Truncus arteriosus
3. Bulbus cordis
4. Ventricle
5. Atrium
6. Cardinal veins

ادغام لوله های قلبی

تشکیل قوس های قلبی

- ✓ لوله ی قلبی به رشدش ادامه می دهد و در روز بیست و سوم خمیدگی پیدا می کند. بخش سری این لوله در جهت شکمی و دمی و به سمت راست خم می شود.
- ✓ درحالی که بخش دهلیزی(دمی) آن در جهت پشتی- سری و به سمت چپ خم می شود. این خمیدگی که احتمالاً به علت تغییر شکل سلول ها ایجاد می شود باعث تشکیل قوس قلبی می شود و تا روز بیست و هشتم تکمیل می شود.
- ✓ در حین تشکیل قوس قلبی، اتساعات موضعی در سراسر طول لوله ظاهر می شوند.
- ✓ بخش دهلیزی در ابتدا یک ساختمان دو تایی است که خارج حفره ی پریکاردی قرار دارد و دهلیز مشترک را می سازد. این بخش سپس به حفره ی پریکارد وارد می شود.
- ✓ پیوستگاه دهلیزی- بطنی باریک می ماند و مجرای دهلیزی-بطنی را می سازد که دهلیز مشترک را به بطن رویانی ابتدایی وصل می کند.

- ✓ پیاز قلبی یا بولبوس کوردیس به جز در $\frac{1}{3}$ ابتدایی (پروکسیمال) باریک است. این منطقه بخش تراپکول دار بطن راست را می سازد.
- ✓ بخش میانی که مخروط قلبی یا کونوس کوردیس نامیده می شود، مسیر خروجی هر دو بطن را خواهد ساخت.
- ✓ بخش انتهایی (دیستال) پیاز قلبی، تنه ی شریانی نام دارد و ریشه و بخش ابتدایی آئورت و شریان ریوی را می سازد.
- ✓ محل اتصال بین بطن و پیاز قلبی از خارج با شیار پیازی-بطنی مشخص می شود. این منطقه باریک می ماند و سوراخ بین بطنی اولیه نامیده می شود.
- ✓ به این ترتیب، تمایز لوله ی قلبی در محور طولی از ناحیه ی مخروطی-تنه ای شروع و به ترتیب بطن راست، بطن چپ و ناحیه ی دهلیزها تشکیل می شود.
- ✓ شواهد نشان می دهند که تنظیم نحوه ی قرارگیری این قطعات برعهده ی ژن های هومئوباکس است و به شیوه ای مشابه آن چه در تنظیم شکل گیری محورسری-دمی رویان مشاهده گردید، انجام می شود.
- ✓ پس از پایان تشکیل قوس قلبی، در دیواره ی لوله ی قلبی که صاف است، در دو ناحیه که درست در پروکسیمال و دیستال سوراخ بین بطنی اولیه قرار گرفته اند و مرز کاملاً مشخصی دارند، تراپکولاهای اولیه ایجاد می شوند.
- ✓ دیواره ی پیاز قلبی، موقتا صاف باقی می ماند. بطن اولیه که اکنون مشبک و تراپکول دار شده است، بطن چپ ابتدایی نامیده می شود.
- ✓ به همین ترتیب می توان $\frac{1}{3}$ ابتدایی (پروگزیمال) پیاز قلبی را که مشبک و تراپکول دار شده است، بطن راست ابتدایی نامید.
- ✓ بخش مخروطی-تنه ای لوله ی قلبی، در ابتدا در سمت راست حفره ی پریکاردی قرار دارد ولی به تدریج به خط وسط نزدیک می شود.
- ✓ علت این تغییر موقعیت، ایجاد دو اتساع عرضی در دهلیز است. این دو اتساع در دو طرف پیاز قلبی برآمدگی ایجاد می کنند.

تشکیل سینوس وریدی

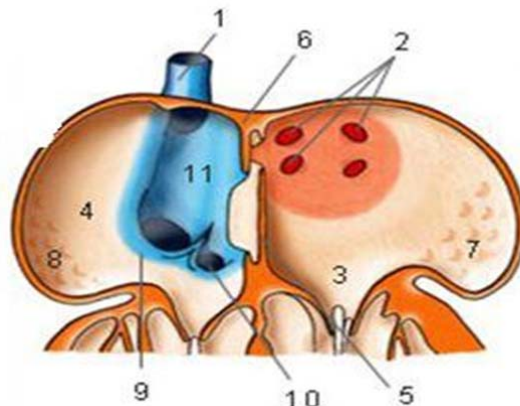
- ✓ در اواسط هفته ی چهارم، سینوس وریدی خون سیاهرگی را از دو شاخ سینوسی راست و چپ دریافت می کند. هر شاخ سینوسی از سه ورید مهم خون می گیرد: الف) ورید زرده ای (ب) ورید نافی (ج) ورید کاردینال مشترک.
- ✓ در اثر شنت چپ به راست ورودی سینوس به راست جابجا می شود. ابتدا در هفته ی ۵ ورید های نافی راست و زرده ای چپ مسدود می شوند و سپس ورید کاردینال مشترک چپ نیز مسدود می شود. پس از شاخ چپ فقط ورید مایل دهلیز چپ و سینوس کروناری باقی می ماند.
- ✓ شاخ راست کم کم جز دهلیز راست می شود و بخش صاف آن را می سازد. مدخل آن ابتدا چین های دریچه ای دارد ولی در نهایت باقیمانده ی آن ها دریچه ی بزرگ سیاهرگ زیرین و دریچه ی سینوس کروناری را می سازد.
- ✓ ستیغ انتهایی حد فاصل بخش صاف و تراپکوله جدار دهلیز راست می باشد.

تشکیل دیواره های قلبی

- ✓ دیواره های اصلی بین روزهای ۲۷ تا ۳۷ تکامل جنینی تشکیل می شود. در ابتدا بالشتک های اندوکاردی (با منشأ ستیغ عصبی) ایجاد می شوند. پس در نقایص در برگیرنده ی ستیغ عصبی، ناهنجاری های قلبی نیز عارض می شوند.

تشکیل دیواره در دهلیز مشترک

- ✓ در انتهای هفته ی ۴، یک ستیغ داسی شکل از سقف دهلیز مشترک به داخل مجرا رشد می کند. این ستیغ نخستین بخش دیواره ی اولیه است. فضای حاشیه ی تحتانی آن سوراخ اولیه را می سازد. قبل از انسداد این سوراخ پارگی هایی در دیواره ی اولیه بوجود می آید که از بهم پیوستن آن ها سوراخ دوم ساخته می شود.
- ✓ پس از اتساع دهلیز راست دیواره دوم به صورت هلالی شروع به رشد می کند. مجرای که باقی می ماند سوراخ بیضی نام دارد. با از بین رفتن بخش فوقانی دیواره ی اولیه باقیمانده ی آن دریچه ی سوراخ بیضی نام دارد.
- ✓ پس از تولد با آغاز گردش خون ریوی دریچه ی این سوراخ سبب مسدود شدن آن می شود.

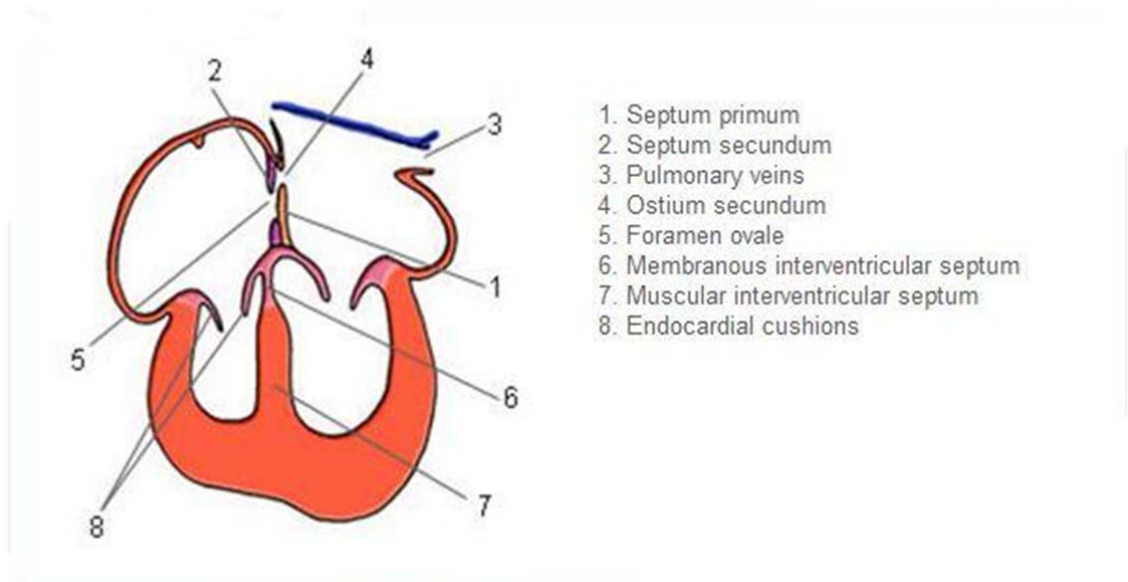


1. Superior vena cava
2. Pulmonary veins
3. Left atrium
4. Right atrium
5. Septum primum
6. Septum secundum
7. Primitive left atrium
8. Primitive right atrium
9. Valve of inferior vena cava
10. Valve of coronary sinus
11. Sinus venarum

تشکیل دهلیز ها

تشکیل دیواره و دریچه در مجرای دهلیزی بطنی

- در پایان هفته ی چهارم ، دو بالشتک مزانشیمی به نام بالشتک های اندوکاردی دهلیزی بطنی در کناره های فوقانی و تحتانی مجرای دهلیزی بطنی ایجاد می شوند. این کانال در ابتدا توسط تاخوردگی بولبوونتریکولار از بولبوس کوردیس مجزا است .
- نزدیک به پایان هفته ی پنجم انتهای خلفی این تاخوردگی تقریباً در میانه ی قاعده بالشتک اندوکاردیال فوقانی ختم می شود .
- علاوه بر بالشتک های اندوکاردیال فوقانی و تحتانی ، دو بالشتک دهلیزی – بطنی جانبی نیز در لبه های راست و چپ کانال ظاهر می شود. بالشتک های فوقانی و تحتانی به داخل برجسته شده و در هم ادغام می شود .
- پس از ادغام شدن بالشتک های اندوکاردیال دهلیزی – بطنی ، هر سوراخ دهلیزی بطنی با تکثیر موضعی بافت مزانشیمی احاطه می شود .
- جریان خون سبب تو خالی و نازک شدن سطوح بطنی این بافت های تکثیر یافته شده و در پیچه ها تشکیل می شود. سر انجام بافت ماهیچه ای این طناب ها تحلیل می رود و بافت همبندی متراکمی جایگزین آن می شود .
- این دریچه ها توسط کوردا تندینا به تریاکول های ضخیم موجود در جدار بطن که ماهیچه های پاپیلاری نام دارد متصل اند. به این شکل دو لت دریچه ای در پیچه ی میترال یا دو لتی را تشکیل می دهند ، در کانال دهلیزی بطنی چپ و سه لت دریچه ی سه لتی تشکیل می شوند .
- نقص دیواره ی دهلیزی (ASD) از ناهنجاری های مادرزادی شایع قلب است که به نسبت ۶/۴ در هر ۱۰ هزار تولد رخ می دهد و نسبت مونث به مذکر در آن دو به یک است.
- یکی از مهم ترین نقائص، نقص دانه ی ثانویه (ostium secundum) است. این ناهنجاری با سوراخ بزرگی بین دهلیز های چپ و راست مشخص می شود و به علت مرگ سلولی بیش از حد و تحلیل رفتن دیواره ی اولیه یا کامل نشدن دیواره ی ثانویه ایجاد می شود.



تشکیل دیواره ی بین بطن ها و دهلیز ها

تشکیل دیواره در بطن ها ، تنه ی شریانی و مخروط قلبی

- ✓ پس از تشکیل این دیواره ، سوراخ بین بطنی در بالای آن قرار می گیرد . در اثر رشد بالشتک های آندوکاردی تحتانی مسدود می شود و بخش غشایی دیواره ی بین بطنی را می سازد .
- ✓ در طی هفته ی ۵ یک جفت ستیغ مقابل هم در بخش سری تنه ی شریانی ایجاد می شود. با رشد و پیچش آن ها در طول کیسه ی آئورتی و اتصال کامل آن ها ، دیواره ی آئورتی – شریانی ریوی در پایان هفته ی ۷ تشکیل می شود .

دریچه های نیم هلالی

- ✓ پس از تکمیل دیواره بندی تنه ی شریانی پیش ساز های این دریچه ظاهر می شود . با رشد تکه ها دریچه های نیم هلالی تشکیل می شود .

ناهنجاری های تنه و مخروط شریانی و دیواره ی بطنی

نقص دیواره ی بطنی

- ✓ شایعترین ناهنجاری مادر زادی قلب ، این حالت ممکن است به شکل یک ضایعه ی منفرد دیده شود اما علاوه بر این اغلب با ناهنجاری های دیواره ای ناحیه مخروطی تنه ای همراه است. بسته به اندازه ی سوراخ ، خونی که توسط شریانی ریوی حمل می شود ممکن است ۱/۲ تا ۱/۷ برابر خون آئورت می شود. گاهی ، نقص دیواره محدود به بخش غشایی نمی شود و بخش ماهیچه ای را هم در بر می گیرد .

تترالوژی فالوت

- ✓ جابجایی دیواره ی تنه ای مخروطی به قدام عامل آن است ، سرخرگ ششی تنگ می شود ، آئورت به دو بطن متصل است. نقص دیواره ی بین بطنی و هایپرتروفی بطن راست ایجاد می شود. جابجا شدن این دیواره باعث ایجاد چهار تغییر قلبی عروقی می شود : (۱) باریک شدن ناحیه ی خروجی بطن راست یا تنگی قیفی (اینفندیبولار) دریچه ی

ریوی (۲) نقص بزرگی در دیواره ی بین بطنی (VSD)، (۳) آنورت جا به جا شده که مستقیماً از بالای سوراخ دیواره ای آغاز می شود و (۴) هایپرتروفی دیواره ی بطن راست به علت افزایش فشار در سمت راست قلب .

باقی ماندن تنه ی شریانی

✓ هنگامی ایجاد می شود که ستیغ های مخروطی تنه ای به هم اتصال نمی یابند و به طرف طناب ها پایین نمی یابند و به طرف طناب ها پایین نمی آیند .

تشکیل دستگاه هدایتی قلب

✓ در ابتدا ضربان ساز قلب در سمت دمی لوله ی قلبی چپ قرار دارد. متعاقباً سینوس سیاهرگی این وظیفه را به عهده گرفته ، با الحاق این سینوس به دهلیز راست بافت ضربان ساز نزدیک دهانه ی سیاهرگ اجوف فوقانی قرار می گیرد و گره ی سینوسی - دهلیزی را بوجود می آورد .

✓ گره ی دهلیزی - بطنی و شبکه ی هیس از دو منبع منشا می گیرد : (۱) سلول های واقع بر دیواره ی چپ سینوس سیاهرگی و (۲) سلول های کانال دهلیزی - بطنی

تکامل دستگاه شریانی

✓ در هفته های ۴ و ۵ با تشکیل قوس های حلقی شریان های مربوطه نیز تشکیل ی شوند که قوس های آنورتی نامیده ی شود . کیسه های آنورتی به دو شاخ راست و چپ تقسیم می شود . در مجموع ۵ قوس تشکیل می شود . در رویان ۲۹ روزه قوس های ۱ و ۲ از بین می روند .

قوس ۱	شریان ماگزیلاری
قوس ۲	شریان لامی و رکابی
قوس ۳	شریان کاروتید مشترک و بخش اول شریان کاروتید داخلی
قوس ۴ چپ	بخشی از قوس آنورت (بین کاروتید و ساب کلوین چپ)
قوس ۴ راست	ابتدای شریان ساب کلوین راست
قوس ۶ (قوس ریوی)	بخشی از شریان ریوی در سمت راست مجرای شریانی

✓ شاخ راست شریان براکیوسفالیک را می سازد و شاخ چپ بخش پروگزیمال قوس آنورت را تشکیل می دهد . شریان ساب کلوین چپ که از دورسال آنورت جدا می شود ، با کوتاه شدن فاصله اش با قوس آنورت به بالا صعود می کند و تا نزدیکی منشا سرخرگ کاروتید مشترک چپ بالا می رود . رباط شریانی در سمت چپ مانع صعود عصب راجعه ی حنجره ای به بالا می شود .

✓ آنورت پشتی راست در فاصله ی بین منشا هفتمین بین قطعه ای و محل اتصال به آنورت پشتی چپ از بین می رود .

شریان های نافی و زرده ای

✓ شریان های زرده ای در ابتدا به صورت عروق دوتایی هستند که خون رسانی کیسه ی زرده را به عهده دارند . با ادغام شدن این شریان ها ، شریان هایی در مزانتز پشتی روده تشکیل می شود که در بالغین سلیاک و مزانتز تحتانی و فوقانی نام دارد .

✓ شریان های نافی در ابتدا دو شاخه ی شکمی از دورسال آنورت هستند . پس از تولد بخش پروگزیمال شریان نافی باقی می ماند و ایلپاک داخلی و شریان مثانه ای فوقانی را می سازد . بخش دیستال آن رباط نافی داخلی را می سازد .

ناهنجاری های شریان ها

✓ باز ماندن مجرای شریانی : این مجرا به صورت فیزیولوژیک پس از تولد بسته می شود ولی به صورت آناتومیک ۱ تا ۳ ماه پس از تولد بسته می شود .

✓ کوآرکتاسیون آنورت : تنگی آنورت درمحل پایین تر از منشا شریان ساب کلوین چپ می باشد .

✓ ناهنجاری منشا ساب کلوین راست : در این حالت این شریان از آنورت پشتی راست ، نهایتاً زیر منشا ساب کلوین چپ جدا می شود و سبب اشکال در بلع می شود .

✓ قوس آنورتی دو گانه : ناشی از بین نرفتن آنورت پشتی راست می باشد .

دستگاه سیاهرگی

✓ در هفته ی ۵ ، سه سیاهرگ عمده را در بدن رویان می توان شناسایی کرد : (۱) سیاهرگ های زرده ای یا امفالومزانتریک که خون را از کیسه ی زرده به سینوس سیاهرگی منتقل می کنند (۲) سیاهرگ های نافی که از پرز های کوریونیک منشا گرفته ، خون اکسیژن دار را به رویان منتقل می کنند (۳) سیاهرگ های کاردینال که خون بدن رویان اصلی را دریافت می کند .

✓ ورید های زرده ای پس از تشکیل شبکه ای اطراف دوازدهم به سینوس وریدی می ریزد . با رشد جوانه کبدی ، بخش اعظم سینوزوئید های کبدی را می سازد . با تحلیل رفتن شاخ سینوسی چپ ، ورید زرده ای راست بزرگ می شود و نهایتاً به یک رگ تبدیل می شود که ورید باب نام دارد . ورید مزانتریک فوقانی نیز از ورید زرده ای راست مشتق می شود .

- ✓ ورید های نافی : ابتدا از طرفین کبد می گذرد ولی نهایتا به سینوزوئید های کبد متصل می شود . تمام بخش های این ورید ها به جز ورید نافی چپ از بین می روند . پس از تولد و مسدود شدن آن رباط گرد کبدی را می سازد .
- ✓ ورید های کاردینال : بخش قدامی خون سر و بخش خلفی خون بقیه ی بدن رویان را تخلیه می کند . در هفته های ۵ تا ۷ ورید های زیر اضافه می شوند :
 - سیاهرگ های کاردینال خلفی : عمدتا خون کلیه ها را دریافت می کند
 - سیاهرگ های ساکروکاردینال : مسئول تخلیه ی اندام های تحتانی
 - سیاهرگ های سوپراکاردینال : مسئول تخلیه ی ورید های بین دنده ای
- ✓ ورید های براکیوسفالیک چپ، حاصل پیوند بین دو ورید کاردینال قدامی است .
- ✓ ورید کلیوی چپ حاصل پیوند بین ورید های ساب کاردینال است .
- ✓ بخش کلیوی ورید اجوف تحتانی از ساب کاردینال راست به وجود می آید و بخش تحتانی آن از ساکروکاردینال منشا می گیرد .
- ✓ ورید کاردینال مشترک راست و بخشی از کاردینال قدامی راست ، ورید اجوف فوقانی را می سازد.
- ✓ ورید آزیگوس عمدتا از سوپراکاردینال منشا می گیرد .

آزمون

- ✓ شریان کاروتید مشترک از کدام قوس آئورتی منشا می گیرد ؟
 - (۱) ششمین ✓ (۳) سومین ✓
 - (۲) چهارمین (۴) دومین
- ✓ رباط گرد رحمی باقیمانده ی کدام مورد زیر است ؟
 - (۱) مجرای وریدی (۳) آلتوتویس
 - (۲) ورید نافی ✓ (۴) شریان نافی چپ
- ✓ شریان کاروتید مشترک از شریان کدام قوس حلقی مشتق می شود ؟
 - (۱) قوس اول (۳) قوس دوم
 - (۲) قوس سوم ✓ (۴) قوس چهارم
- ✓ مجرای توراسیک در سیستم لنفاوی از کدام مورد زیر منشا می گیرد ؟
 - (۱) مزودرم ✓ (۳) اکتومزودرم
 - (۲) اکتودرم (۴) اندودرم
- ✓ قوس های اول و دوم در کدام زمان ناپدید می شود ؟
 - (۱) رویان ۴ میلی متری
 - (۲) رویان ۶ میلیمتری
 - (۳) رویان ۸ میلی متری
 - (۴) رویان ۱۰ میلی متری ✓

چکیده ی فصل ۱۱- دستگاه قلبی عروقی

- ✓ دستگاه عروقی در اواسط هفته ی ۳ با تشکیل آنژیوبلاست از مزودرم احشایی شروع به تشکیل می کند.
- در اواسط هفته ی چهارم، سینوس وریدی خون سیاهرگی را از دو شاخ سینوسی راست و چپ دریافت می کند .
- هر شاخ سینوسی از سه ورید مهم خون می گیرد : الف) ورید زرده ای (ب) ورید نافی (ج) ورید کاردینال مشترک .
- دیواره های اصلی بین روزهای ۲۷ تا ۳۷ تکامل جنینی تشکیل می شود . در ابتدا بالشتک های اندوکاردی (با منشا سستیغ عصبی) ایجاد می شوند.
- ناهنجاری های دیواره ی دهلیز (ASD) شایع است و در دختران دو برابر پسران رخ می دهد . اغلب نقص در سوراخ دوم است .

- نقص دیواره ی بطنی شایعترین ناهنجاری مادر زادی قلب است.
- گره ی دهلیزی - بطنی و شبکه ی هیس از دو منبع منشا می گیرد : ۱) سلول های واقع بر دیواره ی چپ سینوس سیاهرگی و ۲) سلول های کانال دهلیزی - بطنی
- بخش پروگزیمال شریان نافی باقی شریان های ایلیاک داخلی و شریان مثانه ای فوقانی و بخش دیستال آن رباط نافی داخلی را می سازد.
- در هفته ی ۵ ، سه سیاهرگ عمده را در بدن رویان می توان شناسایی کرد : ۱) سیاهرگ های زرده ۲) سیاهرگ های نافی ۳) سیاهرگ های کاردینال

فصل ۱۲: دستگاه تنفسی

- ✓ در رویان ۴ هفته ای دیورتیکول تنفسی (جوانه ریوی) از قدام پیشین روده جدا می شود .
- ✓ اپی تلیوم پوشاننده سطح داخلی حنجره ،نای و برونش ها و نیز ریه ها به طور کامل از اندودرم مشتق می شود ، ولی بخش های غضروفی و ماهیچه ای از مزودرم احشایی اطراف روده حاصل می شود.
- ✓ در ابتدا جوانه ی ریوی ارتباط مستقیمی با پیشین روده دارد. اما هنگامی که دیورتیکول تنفسی در جهت دمی رشد می کند ، این جوانه با ایجاد دو ستیغ طولی ، از پیشین روده جدا می شود . این دو ستیغ را ستیغ های مروی- نایی می نامیم .
- ✓ سپس این ستیغ ها بهم می پیوندند تا دیواره ای به نام دیواره ی مروی- نایی تشکیل دهند .
- ✓ در این هنگام پیشین روده به دو بخش تقسیم می شود . بخش خلفی مری را می سازد و بخش قدامی شامل نای و جوانه های ریوی است . با این وجود ، بخش پیش ساز دستگاه تنفس ، ارتباطش را با حلق از راه سوراخ حنجره ای حفظ می کند .
- ✓ اختلالات جدا شدن مری و نای به وسیله ی دیواره ی مروی- نایی منجر به آترزی مری (EA) می شود که می تواند با فیستول مروی- نای (TEF) هم همراه باشد.
- ✓ در هر ۳۰۰۰ تولد، مورد از این نقایص دیده می شود. در ۹۰ درصد موارد این نقص باعث می شود بخش فوقانی مری، به یک کیسه ی بسته ختم شود و بخش تحتانی از طریق یک فیستول به نای مرتبط باشد.
- ✓ آترزی منفرد مری و فیستول مروی- نایی H شکل بدون آترزی، هر یک ۴ درصد و انواع دیگر هر یک ۱ درصد از این موارد را تشکیل می دهند.
- ✓ این اختلالات با نقایص دیگری هم راه هستند. مثلا، در ۳۳ درصد این موارد ناهنجاری های قلبی دیده می شود.
- ✓ فیستول نایی- مروی بخشی از یک مجموعه به نام VACTERL را تشکیل می دهد. (اختلالات مهره ها، آترزی آنال، نقایص قلبی، فیستول نایی- مروی، آترزی مری، ناهنجاری کلیوی و نقص اندام ها)

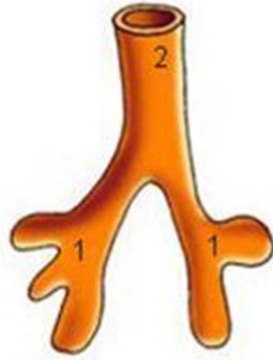
حنجره

- ✓ پوشش داخلی حنجره از اندودرم به وجود می آید. غضروف ها و عضلات آن از مزانشیم قوس های ۴ و ۶ خلفی منشا می گیرد.
- ✓ عصب حنجره ای فوقانی به کمان چهارم و عصب راجعه حنجره ای به کمان ششم عصب می دهد (هر دو از واگ هستند)

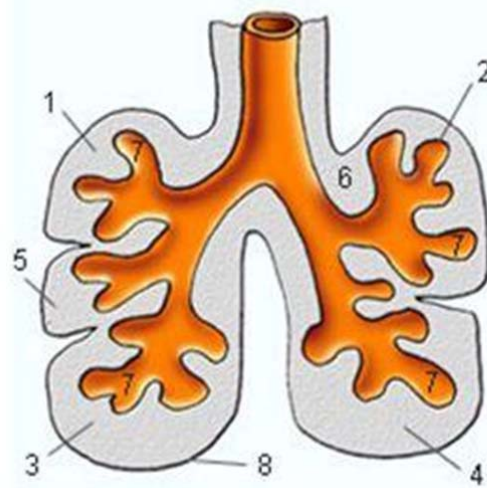
نای، برونش ها و ریه ها

- ✓ جوانه ی ریوی با جدا شدن از پیشین روده ، نای و دو بیرون زندگی جانبی به نام جوانه های برونشی را تشکیل می دهد. هر یک از این جوانه ها در ابتدای هفته ی پنجم رشد می کند و برونش اصلی راست و چپ را تشکیل می دهد.
- ✓ جوانه ی ریوی در ابتدا در سمت راست ۳ شاخه و در سمت چپ ۲ شاخه دارد.
- ✓ جوانه ریوی با جهات دمی و جانبی به حفره ی تنه ای نفوذ می کنند. فضای مخصوص ریه ها به نام کانال پریکاردی- صفاقی، نسبتا باریک است.
- ✓ هم زمان با رشد آن به فضاهای سلومی از پلورای احشایی پوشش می گیرد . با رشد آن فضاهای دور قلبی صفاقی محدود می شود. با رشد بیشتر نایژه ی اصلی با دو شاخه شدن تقسیم می شوند .
- ✓ مزودرمی که سطح خارجی ریه را می پوشاند، پرده ی جنب احشایی را می سازد. لایه ی مزودرم سوماتیک که جدار بدن را از داخل می پوشاند نیز به پرده ی جنب جداری تبدیل می شود. فضای بین دو پرده ی جنب احشایی و جداری ، حفره جنب یا Pleural Cavity نامیده می شود.
- ✓ تا آخر ماه ۶ هفده نسل تقسیم صورت می گیرد. شش تقسیم ، پس از تولد انجام می شود .

1. Lung buds
2. Trachea



Development of respiratory diverticulum



1. Right upper lobe
2. Left upper lobe
3. Right lower lobe
4. Left lower lobe
5. Right middle lobe
6. Splanchnic mesoderm
7. Bronchial buds
8. Visceral pleura

بلوغ ریه ها

- ✓ تا ماه هفتم زندگی جنینی نایژک ها دائما تقسیم می شوند تا کانال های بیش تر و کوچک تری را بسازند (فاز کانالیکولر) در این بین عروق خون رسان ریه هم دائما افزایش می یابند.
- از هنگامی که بعضی از سلول های مکعبی نایژک تنفسی به سلول های پهن و نازک تبدیل می شوند، تنفس امکان پذیر می شود. این سلول ها ارتباط نزدیکی با تعداد زیادی از مویرگ های خونی و لنفی دارند و فضای اطراف آن ها را کیسه ی انتهایی یا حبابچه ی اولیه می نامند.
- در طول ماه هفتم تعداد مویرگ ها به حدی می رسد که تبادل گاز را ممکن می سازد. بنا بر این نوزاد نارس می تواند به زندگی اش ادامه دهد.
- در طی دو ماه آخر زندگی جنینی و چند سال اول بعد از تولد، تعداد کیسه های انتهایی مرتبا افزایش می یابد. علاوه بر این سلول های پوشاننده ی کیسه ها یا سلول های پوششی حبابچه ای نوع یک نازک تر می شوند و مویرگ های اطراف آن ها به سمت فضای آلوئولی برجسته می شوند.
- حبابچه های بالغ با ظاهر مشخصشان تا قبل از تولد دیده نمی شوند .
- علاوه بر سلول های اندوتلیال و سلول های پهن پوششی حبابچه ای ، سلول های دیگری در انتهای ماه ششم زندگی جنینی تکامل می یابند. این سلول ها که سلول های پوششی حبابچه ای نوع دو نامیده شده اند ، سورفاکتانت را می سازند .
- سورفاکتانت مایع غنی از فسفولیپیدی است که کشش سطحی را در محل تماس هوا با حبابچه ها کاهش می دهد .

مرحله ی شبه غده ای	هفته ی ۵-۱۶	شاخه شاخه شدن و تشکیل نایژک های انتهایی ادامه دارد . هنوز نایژک تنفسی ساخته نشده است
مرحله ی کانالیکولار	هفته ی ۱۶-۲۶	تشکیل نایژک های تنفسی و مجرای حبابچه ای
مرحله ی کیسه ی انتهایی	هفته ی ۲۶ تا زمان تولد	تشکیل حبابچه ی اولیه و رشد مویرگ ها
مرحله ی حبابچه ای	ماه هشتم تا دوران	حبابچه های رسیده تشکیل می شود

	کودکی	
--	-------	--

بلوغ ریه ها

- ✓ تا ماه هفتم زندگی جنینی نایزک ها دائما تقسیم می شوند تا کانال های بیش تر و کوچک تری را بسازند(فاز کانالیکولر)در این بین عروق خون رسان ریه هم دائما افزایش می یابند.
- ✓ از هنگامی که بعضی از سلول های مکعبی نایزک تنفسی به سلول های پهن و نازک تبدیل می شوند،تنفس امکان پذیر می شود.این سلول ها ارتباط نزدیکی با تعداد زیادی از مویرگ های خونی و لنفی دارند و فضای اطراف آن ها را کیسه ی انتهایی یا حبابچه ی اولیه می نامند.
- ✓ در طول ماه هفتم تعداد مویرگ ها به حدی می رسد که تبادل گاز را ممکن می سازد. بنا بر این نوزاد نارس می تواند به زندگی اش ادامه دهد.
- ✓ در طی دو ماه آخر زندگی جنینی و چند سال اول بعد از تولد،تعداد کیسه های انتهایی مرتبا افزایش می یابد.علاوه بر این سلول های پوشاننده ی کیسه ها یا سلول های پوششی حبابچه ای نوع یک نازک تر می شوند و مویرگ های اطراف آن ها به سمت فضای آلوئولی برجسته می شوند.
- ✓ حبابچه های بالغ با ظاهر مشخصشان تا قبل از تولد دیده نمی شوند .
- ✓ علاوه بر سلول های اندوتلیال و سلول های پهن پوششی حبابچه ای ، سلول های دیگری در انتهای ماه ششم زندگی جنینی تکامل می یابند این سلول ها که سلول های پوششی حبابچه ای نوع دو نامیده شده اند ، سورفاکتانت را می سازند .
- ✓ سورفاکتانت مایع غنی از فسفولسپیدی است که کشش سطحی را در محل تماس هوا با حبابچه ها کاهش می دهد .
- ✓ قبل از تولد ، ریه ها از مایعی پر هستند که حاوی غلظت بالای کالر ، اندکی پروتئین ، مقداری موکوس ترشح شده از غدد برونشی و سورفاکتانت ترشح شده از سلول های پوششی حبابچه ای (نوع دو) می باشد.
- ✓ مقدار سورفاکتانت در این مایع ، به خصوص در دو هفته ی آخر قبل از تولد زیاد می شود .
- ✓ حرکات تنفسی جنین قبل از تولد شروع و باعث اسپیراسیون مایع آمنیوتیک می شوند . این حرکات محرکی برای تکامل ریه هاست و موجب آماده شدن و عضلات تنفسی هستند .
- ✓ با آغاز تنفس در هنگام تولد ، بیشتر این مایع از طریق مویرگ های خونی و لنفی به سرعت جذب می شود، در حالی که اندکی از این مایع احتمالا در جریان زایمان از برونش ها و نای خارج می شود .
- ✓ هنگامی که با اولین تنفس ، هوا وارد ریه ها می شود ، لایه ی سورفاکتانت از پیدایش کشش سطحی زیاد در حد فاصل هوا و آب (خون) جلوگیری می کند .
- ✓ بدون این لایه ی چرب سورفاکتانت ، حبابچه ها در هنگام بازدم روی هم می خوابند (آتلکتازی)
- ✓ سورفاکتانت نقش مهمی در بقای نوزادان نارس دارد. وقتی مقدارسورفاکتانت ریه کافی نباشد ، کشش سطحی لایه ی مایع درون حبابچه بالا می رود و احتمال روی هم خوابیدن حبابچه ها در طول بازدم بیشتر می شود و در نتیجه سندرم دیسترس تنفسی (RDS) ایجاد می شود .
- ✓ در این بیماری در حبابچه های کمابیش روی هم خوابیده ، مایعی با پروتئین زیاد ، غشاهای هیالین متعدد و اجسام لایه لایه وجود دارد که احتمالا از لایه ی سورفاکتانت مشتق شده اند . به همین دلیل این بیماری را به عنوان بیماری غشای هیالین نیز می شناسند .

کیست های مادر زادی ریه

- کیست های مادر زادی ریه از اتساع برونش های انتهایی یا برونش های بزرگ تر ایجاد می شوند .
- این کیست ها ممکن است کوچک و متعدد باشند و در رادیو گرافی به ریه نمای لانه زنبوری می دهد.
- ساختمان های کیستیک ریه معمولا خوب تخلیه نمی شوند و غالبا باعث ایجاد عفونت های مزمن می شود .

آزمون

✓ رشد خانه ی ششی :

(۱) تا ۱۰ سال پس از تولد ادامه دارد ✓

(۲) تا هفته ی دهم رشد رویانی به پایان می رسد

(۳) در زمان تولد کامل شده است

(۴) تا آخر سال دوم پس از تولد ادامه دارد

✓ تکامل آلوئول های ریوی در کدام یک از زمان های زیر اتفاق می افتد ؟

(۱) بین هفته های پنجم تا شانزدهم

(۲) بین هفته های شانزدهم تا بیست و ششم

۳) از هفته ی بیست و ششم تا هنگام تولد

۴) از ماه هشتم تا اوایل دوران کودکی ✓

چکیده ی فصل ۱۲ - دستگاه تنفسی

- در رویان ۴ هفته ای دیورتیکول تنفسی (جوانه ریوی) از قدام پیشین روده جدا می شود .
- اپی تلیوم پوشاننده سطح داخلی حنجره ،نای و برونش ها و نیز ریه ها به طور کامل از اندودرم مشتق می شود ، ولی بخش های غضروفی و ماهیچه ای از مزودرم احشایی اطراف روده حاصل می شود.
- رشد شش ها پس از تولد بیشتر ناشی از افزایش تعداد نایژک های تنفسی و خانه های ششی است .
- فقط $\frac{1}{6}$ از تعداد خانه های ششی بالغین در هنگام تولد وجود دارد و باقیمانده ی خانه های ششی در طی اولین ده سال زندگی پس از تولد بر اثر تشکیل مداوم خانه های ششی اولیه ایجاد می شوند .
- مرحله ی کانالیکولر از هفته ی ۱۶ تا ۲۶ طول می کشد و سلول های مکعبی سطح نایژک تنفسی را می پوشاند .
- فیستول نای- مروی بخشی از یک مجموعه به نام VACTERL را تشکیل می دهد.(اختلالات مهره ها،آترژی آنال،نفایص قلبی،فیستول نای-مروی،آترژی مروی،ناهنجاری کلیوی ونقص اندام ها)
- پوشش داخلی حنجره از اندودرم به وجود می آید. غضروف ها و عضلات آن از مزانشیم قوس های ۴ و ۶ خلفی منشا می گیرد.
- جوانه ی ریوی با جدا شدن از پیشین روده ، نای و دو بیرون زدگی جانبی به نام جوانه های برونشی را تشکیل می دهد .
- تا آخر ماه ۶ هفده نسل تقسیم صورت می گیرد.شش تقسیم ، پس از تولد انجام می شود .
- حرکات تنفسی جنین قبل از تولد شروع و باعث آسپیراسیون مایع آمنیوتیک می شوند .
- بدون این لایه ی چرب سورفاکتانت ، حبابچه ها در هنگام بازدم روی هم می خوابند (آتلتنازی)
- کیست های مادر زادی ریه از اتساع برونش های انتهایی یا برونش های بزرگ تر ایجاد می شود .

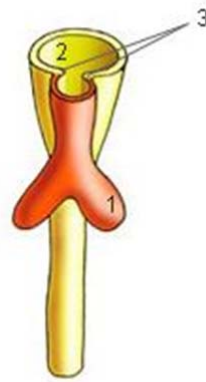
فصل ۱۳: دستگاه گوارش

- ✓ در اثر تا خوردن سری - دمی و طرفی رویان، قسمتی از حفره ی کیسه ی زرده پوشیده از اندودرم به بدن رویان وارد می شود و روده ی ابتدایی را می سازد.
 - ✓ میان روده موقتا توسط مجرای ویتیلین با کیسه ی زرده ارتباط دارد. پیشین روده به فاصله ی انتهایی کمان حلقی تا جوانه ی کبدی اطلاق می شود .
 - ✓ تکامل روده ی بدوی و مشتقات آن معمولا در چهار قسمت مورد بررسی قرار خواهند گرفت.
 - ۱. روده ی حلقی یا حلق که از غشای دهانی - حلقی تا دیورتیکول نایی - نایچه ای امتداد دارد .
 - ۲. پیشین روده که پایین تر از لوله ی حلقی قرار دارد و تا بیرون زدگی جوانه ی کبدی ادامه دارد ،
 - ۳. میان روده که از محل جوانه ی کبدی شروع می شود و تا نقطه ای ادامه می یابد که در انسان بالغ محل اتصال $\frac{2}{3}$ راست و $\frac{1}{3}$ چپ کولون عرضی است ،
 - ۴. پسین روده که از $\frac{1}{3}$ چپ کولون عرضی تا غشای کلواکی ادامه دارد .
 - ✓ پوشش داخلی دستگاه گوارش و پارانشیم غدد گوارشی مثل کبد و لوزالمعده از بافت آندودرم است .
 - ✓ اجزای ماهیچه ای ، پیوندی و صفاقی دیواره ی دستگاه گوارش مزودرم احشایی مشتق می شوند .
- مزاتر ها**
- ✓ بعضی از قسمت های لوله ی گوارش و ضمایم آن با کمک مزاتر از دیواره ی قدامی و خلفی بدن آویزان هستند .
 - ✓ مزاتر پوششی دو لایه از جنس صفاق است که یک اندام را در بر می گیرد و آن را به جدار بدن وصل می کند. چنین اندام هایی را داخل صفاقی می نامند .
 - ✓ اندام هایی که چسبیده به دیواره ی خلفی بدن هستند و فقط در سطح قدامی شان با صفاق پوشیده شده اند (مثل کلیه ها) ، خلف صفاقی محسوب می شوند .
 - ✓ رباط های صفاقی (Peritoneal ligaments) دو لایه از صفاق هستند که یک عضو را به عضو دیگر یا به جدار بدن وصل می کنند .
 - ✓ بند روده ها و رباط ها مسیری برای عبور رگ ها، اعصاب و عروق لنفاوی به احشای شکمی هستند .
 - ✓ در ابتدا پیشین روده و میان روده و پسین روده تماس زیادی با مزانشیم دیواره ی پشتی شکم دارند .
 - ✓ با رسیدن به هفته ی پنجم جنینی ، پل ارتباطی این دو قسمت باریک می شود و بخش دمی پیشین روده ، تمام میان روده و بخش عمده ای از پسین روده ، فقط با کمک دورسال مزاتری از جدار شکم آویزان می شوند .
 - ✓ بند روده ی پشتی از انتهای تحتانی مری تا منطقه ی کلواکی پسین روده امتداد می یابد که در مناطق متفاوت اسمی متفاوتی دارد.
 - ✓ در منطقه ی معده به آن مزوگاستر پشتی یا چادرینه ی بزرگ (Greater Omentum) می گویند .
 - ✓ در منطقه ی دوازدهه مزودنوم پشتی نامیده می شود .
 - ✓ در ناحیه ی کولون مزوکولون پشتی نامیده می شود
 - ✓ بند روده ی پشتی قوس های ژژنوم و ایلئوم ، بند روده ی اصلی نامیده می شود .
 - ✓ بند روده ی شکمی یا قدامی فقط در ناحیه ی تحتانی مری ، معده و بخش فوقانی دوازدهه وجود دارد و از دیواره ی عرضی مشتق می شود .
 - ✓ رشد کبد به درون مزانشیم دیواره ی عرضی ، بند روده ی شکمی را به دو بخش تقسیم می کند : الف) چادرینه ی کوچک که از بخش تحتانی مری ، معده و بخش فوقانی دوازدهه به کبد وصل می شود ، ب) رباط داسی شکل (Falciform) که از کبد به جدار قدامی شکم می چسبند .

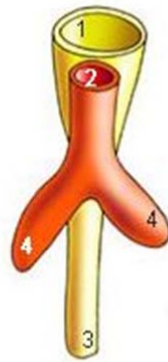
روده ی فوقانی یا پیشین

مری

- ✓ در ۴ هفتگی رویان دیورتیکول تنفسی (جوانه ی ریوی) در دیواره ی شکمی پیشین روده مجاور روده ی حلقی پدیدار می شود. با ایجاد تدریجی یک لایه ی جدا کننده به نام دیواره ی مروی نایی این دیورتیکول از بخش خلفی پیشین روده جدا می شود و در جلو پیش ساز دستگاه تنفس و در پشت مری را ایجاد می کند .
- ✓ در ابتدا مری کوتاه است اما با نزول قلب و ریه ها ، طول آن به سرعت افزایش می یابد ، پوشش عضلانی که از بافت مزانشیم احشایی اطراف ساخته می شود و در $\frac{2}{3}$ فوقانی ، مخطط است و از عصب واگ عصب می گیرد و در $\frac{1}{3}$ تحتانی ، از نوع صاف است و از شبکه ی احشایی عصب می گیرد .



1. Respiratory diverticulum
2. Foregut
3. Esophagotracheal septum



1. Pharynx
2. Trachea
3. Esophagus
4. Lung buds

نحوه ی تشکیل مری

ناهنجاری های مری

- ✓ در اثر انحراف دیواره یا فشار وارده بر پیشین روده رخ می دهد . شایع ترین آن ها آترزی است که معمولا بخش پروگزیمال انتهای مری مسدود می شود و بخش دیستال آن با نای در ارتباط می ماند . آترزی مری از علل شایع پلی هیدرآمنیوس است .
- ✓ آترزی مری مانع از گذشتن مایع آمنیوتیک از دستگاه گوارش و باعث تجمع مایع اضافی در کیسه ی آمنیون (پلی هیدر آمنیوس) می شود .
- ✓ علاوه بر آترزی ها ، مجرای مری ممکن است تنگ شود و تنگی یا استنوز مری را ایجاد کند .
- ✓ تنگی ها معمولا در $\frac{1}{3}$ تحتانی رخ می دهد و ناشی از این علل است : اشکال در باز شدن مجرای مری ، ناهنجاری های عروقی و اختلالات جریان خون .
- ✓ فتق هیاتال مادرزادی : گاهی مری به اندازه ی لازم طولیل نمی شود و سبب بالا کشیده شدن معده از سوراخ مری در دیافراگم می شود .

معده

- ✓ در هفته چهارم تکامل ، معده به صورت یک اتساع دوکی شکل در پیشین روده ظاهر می شود .
- ✓ ابتدا معده ۹۰ درجه در جهت خلاف عقربه های ساعت ، حول محور طولی می چرخد و در نتیجه ی این چرخش کنار چپ آن جلو می آید و کنار راست آن به سمت عقب می رود .
- ✓ در نتیجه ی عصب واگ چپ که در ابتدا به کناره ی چپ معده عصب می داد ، مسئول عصب دهی جدار قدامی می شود .
- ✓ عصب واگ راست به دیواره ی خلفی عصب ی دهد .
- ✓ در جریان این چرخش دیواره ی خلفی اولیه ی معده سریع تر از دیواره ی قدامی اولیه رشد می کند و این مساله باعث ایجاد انحنای بزرگ و کوچک معده می شود .
- ✓ دو انتهای سری و دمی معده در ابتدا در خط وسط قرار دارند اما معده بر اثر رشد بیشتر ، حول محور خلفی نیز می چرخد .
- ✓ در نتیجه ی این چرخش بخش ، بخش پیلوری یا دمی معده به سمت راست و بالا حرکت می کند و بخش کاردیا یا سری به سمت چپو پایین متمایل می شود .
- ✓ معده از طریق مزوگاستر پشتی به دیواره ی خلفی بدن و از طریق مزوگاستر شکمی به جدار قدامی شکم متصل است .
- ✓ با چرخش حول محور طولی ، مزوگاستر خلفی را به سمت چپ می کشد و فضایی به نام کیسه ی چادرینه ای یا کیسه ی صفاقی کوچک در پشت معده ایجاد می کند .
- ✓ طحال که همیشه وضعیت درون صفاقی خودش را حفظ می کند ، در ناحیه ی کلیه ی چپ از طریق رباط طحالی – کلیوی (لینورنال) به جدار بدن متصل می شود و با رباط معدی – طحالی (گاسترولیبینال) به معده متصل می گردد .

- ✓ چادرینه ی کوچک و رباط داسی شکل از مزوگاستر شکمی تشکیل می شوند .
- ✓ با رشد طناب های کبد به داخل دیواره ی عرضی ، این دیواره نازک می شود تا ساختمان های زیر را بسازد : الف (صفاق کبد ، ب) رباط داسی شکل که از دیواره ی کبد به دیواره ی قدامی بدن متصل می شود ج) چادرینه ی کوچک که از معده و بخش های فوقانی دوازدهه به کبد وصل می شود .
- ✓ لبه ی آزاد رباط داسی شکل حاوی ورید نافی است . این ورید بعد از تولد از بین می رود و رباط گرد کبدی را می سازد .
- ✓ لبه ی آزاد چادرینه ی کوچک که کبد را به دوازدهه متصل می کند (رباط هپاتودونودال) ، حاوی مجرای صفراوی ، ورید پورت و شریان کبدی است (سه گانه ی پورت : portal triad) .
- ✓ این لبه ی آزاد ، سقف سوراخ اپی پلوئیک وینسلو را هم تشکیل می دهد که خود یک راه ارتباطی است که بین کیسه ی چادرینه ای (ساک کوچک) و بقیه ی حفره ی صفاقی (ساک بزرگ) قرار دارد .

ناهنجاری های معده

- ✓ تنگی پیلور هنگامی رخ می دهد که عضلات حلقوی و به میزان کمتر عضلات طولی ناحیه ی پیلور معده ، هیپرتروفی پیدا کنند .
- ✓ این مساله یکی از شایعترین ناهنجاری های معده در نوزادان است و در دوره ی جنینی ایجاد می شود . مجرای پیلور به حدی تنگ می شود که غذا نمی تواند از آن عبور کند و همین باعث استفراغ شدید می شود .

دوازدهه

- ✓ این بخش از لوله ی گوارش از بخش تحتانی پیشین روده و بخش فوقانی میان روده تشکیل شده است .
- ✓ با چرخش معده دوازدهه به شکل یک قوس C مانند در می آید و به سمت راست می چرخد. نهایتا خلف صفاقی می شود و در ماه دوم موقتا مسدود می شود و سپس باز می شود .
- ✓ مزودونوم پستی در تمام طولش از بین می رود مگر در ناحیه ی پیلور معده که در این جا بخش کوچکی از دوازدهه (کلاهیک دوازدهه) درون صفاقی باقی می ماند .
- ✓ در ماه دوم ، مجرای دوازدهه در اثر تکثیر شدید سلول های دیواره اش از بین می رود . اما پس از مدت کوتاهی این مجرا دوباره تشکیل می شود .
- ✓ پیشین روده از شریان سلیاک و میان روده از شریان مزانتریک فوقانی خون می گیرد . بنابراین دوازدهه از شاخه های هر دو این شریان ها خون می گیرد .

کبد و کیسه ی صفرا

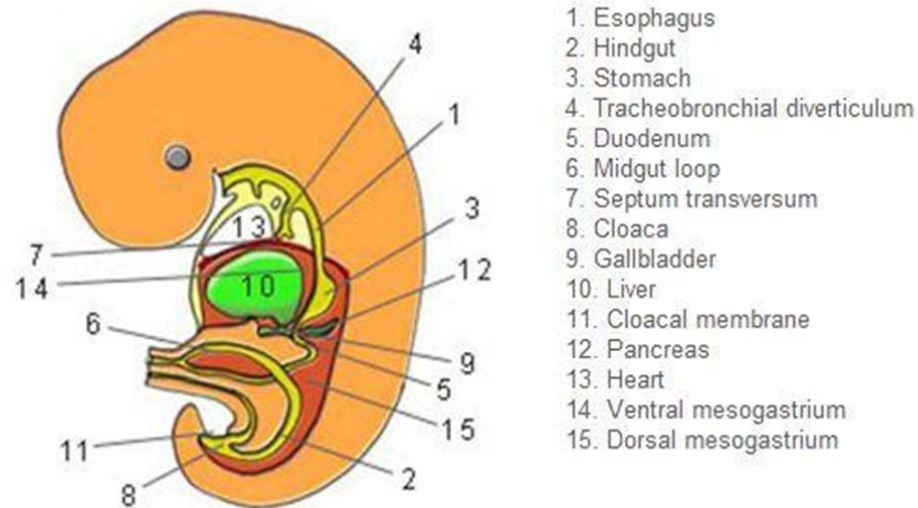
- ✓ جوانه ی کبدی به شکل یک برآمدگی اندوتلیالی در انتهای پیشین روده ساخته می شود .
- این برآمدگی که دیورتیکول هپاتیک یا کبدی نام دارد، از سلول هایی تشکیل شده است که به سرعت تکثیر می یابند و به داخل دیواره ی عرضی نفوذ می کنند .
- دیواره ی عرضی صفحه ای است از جنس مزودرم که بین حفره ی پریکاردی و ساقه ی کیسه ی زرده قرار دارد .
- با نفوذ بیشتر سلول های کبدی در دیواره ، ارتباط بین دیورتیکول کبدی و پیشین روده (دونودوم) باریک می شود و مجرای صفراوی به این ترتیب تشکیل می شود .
- سپس یک برآمدگی کوچک قدامی در مجرای صفراوی ایجاد می شود و در نهایت این برآمدگی ، کیسه ی صفرا و مجرای سیستیک را می سازد .
- سلول های کوپفر ، خون ساز و بافت همبندی کبد از مزودرم دیواره ی عرضی ساخته می شود . در حالی که جوانه با رشد خود با عروق زرده ای و نافی مخلوط شده و سینوزوئید ها ساخته می شوند .
- رباط داسی شکل و چادرینه ی کوچک از غشایی شدن مزودرم دیواره ای بوجود می آیند . رباط داسی شکل مزوگاستر قدامی می شود .
- مزودرم موجود در تمام سطوح کبد (به جز بخش فوقانی) پس از تمایز ، صفاق احشایی را تشکیل می دهد .
- در بخش فوقانی ، تماس کبد با بقیه ی دیواره ی عرضی اولیه حفظ می شود .
- این بش دیواره ، حاوی مزودرم فشرده شده است و بخش تاندونی دیافراگم را تشکیل می دهد .
- سطحی از کبد که بعدا در تماس با دیافراگم قرار خواهند گرفت ، هرگز توسط صفاق پوشیده نخواهد شد و منطقه ی برهنه ی کبدی نامیده ی شود .
- در هفته ی دهم تکامل ، وزن کبد ۱۰٪ وزن کل بدن است . این مساله تا حدی به تعداد زیاد سینوزوئید ها نسبت داده می شود اما علت مهم دیگر انجام خون سازی در کبد است .
- مناطق بزرگی از سلول های در حال تقسیم که سلول های قرمز و سفید خونی را می سازد ، در بین سلول های کبدی و دیواره ی عروق دیده می شود .
- در طی دو ماه آخر زندگی داخل رحمی ، فعالیت خون سازی به تدریج کاهش می یابد و فقط مناطق کوچک خون ساز در هنگام تولد در کبد وجود دارند . در این هنگام وزن کبد فقط ۵٪ کل بدن است .
- در هفته ی ۱۲ ترشح صفرا شروع می شود .

نحوه ی تشکیل کبد

ناهنجاری های کبد و کیسه ی صفرا

- ✓ وجود لیول های متعدد در کبد معمول است اما اهمیت بالینی ندارد .
- ✓ وجود مجاری کبدی فرعی و کیسه صفراوی دو تایی (دوپلیکاسیون) که هم شایع هستند و هم بدون علامت باقی می مانند .
- ✓ آترزی مجاری صفراوی خارج کبدی : در برخی از موارد مجاری خارج از کبد که در مرحله ای از تکاملشان توپر می شوند ، نمی توانند دوباره صاحب مجرا شوند .

✓ آترزی و هایپوپلازی مجاری صفراوی داخل کبدی : این ناهنجاری نادر است و ممکن است در اثر عفونت های جنینی ایجاد شوند . اما معمولا سیر طولانی مدت و خوش خیمی را طی می کند .



پانکراس

- ✓ از دو جوانه ی که از پوشش اندودرمی دوازدهه منشا می گیرند ایجاد می شود . جوانه ی پشتی در مزانتر خلفی و جوانه ی شکمی نزدیک مجرای صفراوی است .
- ✓ با چرخش دئودنوم جوانه ی شکمی زائده ی قلبی و بخش تحتانی سر پانکراس را می سازد . بقیه ی پانکراس از جوانه ی پشتی منشا می گیرد .
- ✓ مجرای اصلی از هر دو جوانه منشا می گیرد .
- ✓ بخش پروگزیمال مجرای پشتی لوزالمعده یا از بین می رود یا به صورت کانالی کوچک به نام مجرای فرعی لوزالمعده (سانتورینی) باقی می ماند .
- ✓ مجرای اصلی لوزالمعده به همراه مجرای صفراوی مشترک ، در محل پاپیلای ماژور به دوازدهه وارد می شود .
- ✓ محل ورود مجرای فرعی پاپیلای مینور است .
- ✓ جزایر لوزالمعده یا جزایر لانگرهانس ، از نسج پارانشیمی لوزالمعده در ماه سوم جنینی به وجود می آیند و در تمام غده ی لوزالمعده پراکنده هستند .
- ✓ تقریبا در ماه پنجم ، ترشح انسولین آغاز می شود .
- ✓ سلول های ترشح کننده گلوکاگون و سوماتواستاتین هم از سلول های پارانشیمی ایجاد می شود .
- ✓ مزودرم احشایی اطراف جوانه های لوزالمعده ، بافت همبند غده را می سازد .
- ✓ بیشترین محل پانکراس نایجا معده است . محل شایع دیگر دیورتیکول مکل است .
- ✓ در ماه ۳ جنینی این جزایر از پارانشیم پانکراس جا می شوند و از ماه پنجم ترشح انسولین آغاز می شود .



reas

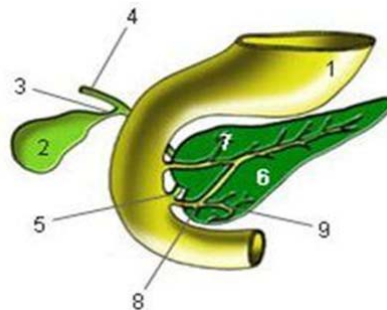
reas

2

تشکیل پانکراس و کبد

رویان ۵ هفته ای میان روده با یک بند روده کوتاه از پشتی شکم آویزان است و با مجرای زرده ای به کیسه ی ارتباط دارد. با تکامل آن قوس روده ای اولیه شکل می

فوقانی آن از دیستال دئودنوم تا اوایل ایلئوم را می سازد تحتانی آن بقیه ی ایلئوم تا ۲/۳ ابتدایی کولون عرضی را سازد .



1. Stomach
2. Gallbladder
3. Cystic duct
4. Hepatic duct
5. Bile duct
6. Pancreas
7. Accessory pancreatic duct
8. Main pancreatic duct
9. Ventral pancreatic duct

نحوه ی

میان روده

در ✓

جدار

زرده

گیرد.

بخش

بخش

می

• میان روده در تمام طول خود از شریان مزانتریک فوقانی خون می گیرد .

• در هفته ی ۶ در اثر رشد سریع قوس های روده ای و نبودن فضای کافی برخی از آن ها به داخل بند ناف رانده می شوند که به این پدیده فتق نافی فیزیولوژیک می گویند .

چرخش میان روده

✓ قوس روده ای اولیه در همان زمان که از نظر طولی رشد می کند حول محور شریان مزانتریک فوقانی نیز می چرخد (در خلاف جهت عقربه های ساعت).

✓ کل این چرخش ۲۷۰ درجه است که ۹۰ درجه ی آن هنگام فتق و ۱۸۰ درجه آن در هنگام بازگشت روده به داخل انجام می شود .

بازگشت قوس های روده از بند ناف

✓ در هفته ی دهم قوس های روده ای شروع به بازگشت به حفره ی شکمی می کنند. اولین قسمتی که بر می گردد بخش ابتدایی ژژنوم است و آخرین بخش جوانه ی روده ی سکوم است . با نزول این جوانه به پایین کولون صعودی و خم کبده ای ایجاد می شود .

✓ در همین هنگام آپاندیس نیز تشکیل می شود که به دلیل نزول خلف سکوم و کولون قرار می گیرد.

ناهنجاری های بند های روده

✓ کولون صعودی به جز در منتهی الیه دمی اش (تقریباً ۲.۵ سانتی متر) معمولاً به جدار خلفی شکم جوش خورده است و فقط سطح قدامی و کناره هایش با صفاق پوشانده می شود . باقی ماندن قسمتی از مزوکولون ، باعث ایجاد حالتی می شود که به آن سکوم متحرک می گویند.

✓ به علت جوش خوردن ناقص مزانتر به جدار خلفی شکم، ممکن است فضاهای تروکولیک در پشت مزوکولون صعودی ایجاد شود. فتق رتروکولیک به معنی گیر کردن بخش هایی از روده کوچک در پشت مزوکولون است.

نقایص دیواره ای بدن

فتق ناف یا امفالوسل:

- ✓ عبارت است از بیرون زدن احشای شکمی از درون حلقه ی ناف که بزرگ شده است.
- ✓ احشای بیرون زده ممکن است کبد، روده های کوچک و بزرگ، معده، طحال و یا کیسه ی صفرا باشند با آمنیون پوشیده شده اند.
- ✓ منشا این نقص اشکالی است که در بازگشت روده ها در هفته ی ششم تا دهم به حفره ی بدن بعد از فتق فیزیولوژیک.
- ✓ این نقص ممکن است با ناهنجاری های دیگری از قبیل آنومالی های قلبی (۵۰٪) و نقایص لوله ی عصبی (۴۰٪) همراه باشد.

گاستروشنزی:

- ✓ فتق محتویات شکم از جدار بدن است که مستقیماً وارد حفره ی آمنیوتیک می شوند.
- ✓ محل این نقص معمولاً در سمت راست و در کنار ناف است.
- ✓ این منطقه از شکم به علت تحلیل رفتن ورید ناف راست (که در حالت عادی از بین می رود)، تضعیف شده است.
- ✓ در این حالت احشای شکم با صفای یا آمنیون پوشیده نشده اند و در تماس با مایع آمنیوتیک ممکن است روده آسیب ببینند.
- ✓ شیوع این اختلال در بین کودکان زنان جوان در حال افزایش است.
- ✓ این نقص ممکن است با مصرف کوکائین مرتبط باشد.
- ✓ در این بیماری بر خلاف اومفالوسل ناهنجاری های کروموزومی یا نقایص شدید وجود ندارد و میزان بقای این افراد بالا است.

ناهنجاری های مجرای زرده ای

- ✓ ۲ تا ۴٪ افراد بخش کوچکی از مجرای زرده ای باقی می ماند و یک بیرون زدگی از ایلئوم ایجاد می کند که دیورتیکول مکل یا دیورتیکول ایلئال نامیده می شود.
- ✓ در فرد بالغ این دیورتیکول تقریباً در ۴۰ - ۶۰ سانتی متری دریچه ی ایلئوسکال، روی لبه ی مقابل بند روده ی ایلئوم قرار دارد و معمولاً باعث ایجاد علامتی نمی شود.
- ✓ گاهی اوقات حاوی بافت لوزالمعده ای یا مخاط معده ی نایب است و باعث زخم، خونریزی حتی پارگی می شود.
- ✓ **انتروسیستوما یا کیست زرده ای:** دو انتهای مجرای زرده ای به دو بند فیبری تبدیل می شوند و قسمت میانی آن کیست بزرگی را می سازد که به آن انتروسیستوما یا کیست زرده ای میگوییم.

ناهنجاری های چرخش روده

- ✓ چرخش غیر طبیعی قوس روده ای ممکن است باعث پیچش روده (ولولوس) و نقص خون رسانی روده شود.
- ✓ در حالت عادی، قوس روده ای اولیه ۲۷۰ درجه در جهت خلاف جهت عقربه ساعت می چرخد. اما گاهی ممکن است فقط ۹۰ درجه بچرخد که در این حالت کولون و سکوم اولین بخش هایی هستند که به داخل شکم بر می گردند. (کولون چپ گرا)
- ✓ چرخش معکوس قوس روده ای، هنگامی اتفاق می افتد که قوس اولیه ۹۰ درجه در جهت عقربه ی ساعت بچرخد که در چنین حالتی کولون عرضی از پشت دوازدهه می گذرد و در پشت شریان مزانتریک فوقانی قرار می گیرد.

پسین روده

- ۱/۳ انتهایی کولون عرضی تا بخش فوقانی مجرای مقعدی را می سازد. علاوه بر این اندودرم آن پوشش داخلی مثانه و پیشابراه را می سازد. بخش انتهایی مجرای مقعدی (کانال آنال) از گودی مقعدی یا پروکتودنوم ساخته می شود که منشا اکتودرمی دارد. خط شانه ای این دو را از هم جدا می کند.
- پسین روده توسط شریان مزانتریک تحتانی خون رسانی می شود و بخش انتهایی کانال آنال توسط شریان پودندال داخلی تغذیه می شود.
- در هفته ی ۹ غشای مقعدی پاره می شود و ارتباط رکتوم با خارج برقرار می شود.

مزانتر و حفره های شکمی

- در ابتدا تمام روده توسط مزانتر پشتی از دیواره ی پشتی بدن آویزان است. مزانتر شکمی انتهایی مری، معده و بخش پروگزیمال دوازدهه را متصل می کند. مزانتر پشتی در ناحیه ی ژژنوم و ایلئوم مزانتر اصلی نام می گیرد.
- در هفته ی ۴ با ادغام فضاهای موجود در مزوگاستروچرخش معده، حفره ای در پشت معده قرار می گیرد که در آینده کیسه ی چادرینه ای نام می گیرد. در هفته ۵ طحال به صورت توده ای مزودرمی در بین دو لایه مزوگاستر خلفی ایجاد می شود. طحال همواره داخل صفاقی است.
- پانکراس در ابتدا در مزانتر خلفی دئودنوم قرار دارد. به مرور زمان ابتدا دم پانکراس موقعیت خلف صفاقی می یابد.
- با رشد مزوگاستر خلفی به پایین کیسه ای دو لایه روی کولون عرضی و قوس های روده را می گیرد که نهایتاً چادرینه ی بزرگ (Greater Omentum) را می سازد.
- کولون صعودی (به جز ۲/۵ سانتی متر پروگزیمال) خلف صفاقی می شود. چنانچه این مزوکولون باقی بماند حالتی به نام سکوم متحرک ایجاد می شود.

بیشترین محل پیدایش بافت پانکراس نابجا کدام است؟

- (۱) رکتوم
(۲) معده ✓
(۳) مری
(۴) کبد

توده ی امفالوسل از خارج توسط کدام ساختمان پوشیده شده است؟

- (۱) پوست
(۲) آمنیون ✓
(۳) کوریون
(۴) اندودرم

سلول های جزایر لانگرهانس پانکراس از کجا منشا می گیرد؟

- (۱) لایه ی آندودرمی ✓
(۲) لایه مزودرمی
(۳) لایه ی اکتودرمی
(۴) مزانتتر خلفی

چکیده ی فصل ۱۳- دستگاه گوارش

- ✓ در اثر تا خوردن سری - دمی و طرفی رویان، قسمتی از حفره ی کیسه ی زرده پوشیده از اندودرم به بدن رویان وارد می شود و روده ی ابتدایی را می سازد.
- ✓ در رویان ۵ هفته ای میان روده با یک بند روده کوتاه از جدار پشتی شکم آویزان است و با مجرای زرده ای به کیسه ی زرده ارتباط دارد.
- ✓ میان روده در تمام طول خود از شریان مزانتریک فوقانی خون می گیرد.
- ✓ در هفته ی ۶ در اثر رشد سریع قوس های روده ای و نبودن فضای کافی برخی از آن ها به داخل بند ناف رانده می شوند که به این پدیده فتق نافی فیزیولوژیک می گویند.
- ✓ در هفته ی دهم قوس های روده ای شروع به بازگشت به حفره ی شکمی می کنند.
- ✓ اولین قسمتی که بر می گردد بخش ابتدایی ژژنوم است و آخرین بخش جوانه ی روده ی سکوم است.
- ✓ در حالت عادی، قوس روده ای اولیه ۲۷۰ درجه در جهت خلاف جهت عقربه ساعت می چرخد. اما گاهی ممکن است فقط ۹۰ درجه بچرخد که در این حالت کولون و سکوم اولین بخش هایی هستند که به داخل شکم بر می گردند. (کولون چپ گرا)
- ✓ علاوه بر این اندودرم آن پوشش داخلی مثانه و پیشابراه را می سازد
- ✓ در هفته ی ۹ غشای مقعدی پاره می شود و ارتباط رکتوم با خارج برقرار می شود.
- ✓ جوانه ی کبدی در اواسط هفته ی سوم در انتهای روده ی قدامی تشکیل شده و به داخل دیواره ی عرضی نفوذ می نماید.
- ✓ سلول های اصلی کبد از جوانه ی آندومتری دیواره ی لوله ی گوارش منشا می گیرد ولی سلول های کوپفر، سلول های خون ساز و بافت همبندی کبد از مزودرم دیواره ی عرضی ساخته می شود.
- ✓ جزایر پانکراس در ماه سوم از پارانشیم پانکراس متمایز شده در تمام غده منتشر شده و در ماه پنجم شروع به ترشح انسولین می نماید.
- ✓ بخش انتهایی مجرای مقعدی (کانال آنال) منشا اکتودرمی دارد.
- ✓ پانکراس در ابتدا در مزانتتر خلفی دئودنوم قرار دارد. به مرور زمان ابتدا دم پانکراس موقعیت خلف صفاقی می یابد.

فصل ۱۴ : دستگاه ادراری – تناسلی

- ✓ دستگاه ادراری – تناسلی را از نظر عملکرد می توان به دو جز کاملاً مجزا تقسیم کرد : دستگاه ادراری و دستگاه تناسلی
- ✓ یک ستیغ مزودرمی مشترک (مزودرم بینابینی) در طول جدار خلفی شکم منشا دستگاه ادراری تناسلی است .
- ✓ در طی زندگی داخل رحمی انسان ، سه دستگاه متفاوت و اندکی متداخل از سمت سری به دمی بوجود می آید : پرونفروز ، مزونفروز و متانفروز

پرونفروز

- ✓ پرونفروز در آغاز هفته ی چهارم به شکل گروه هایی ۷-۱۰ تایی از سلول های توپر در ناحیه ی گردنی بوجود می آید .
- ✓ این گروه ها ، واحد های دفعی ناکاملی به نام نفروتوم را می سازند که هر یک پیش از ظهور اجزای پایین تر محو می شود و سر انجام در پایان هفته ی چهارم تمام علایم ظهور دستگاه پرونفریک از بین می رود .

مزونفروز

- ✓ مزونفروز و مجرای مزونفریک ، از مزودرم بینابینی قطعات سینه ای فوقانی تا کمری فوقانی (L۳) منشا می گیرد .
- ✓ در اوایل هفته ی چهارم تکامل ، هنگام محو شدن دستگاه پرونفریک ، اولین توبول دفعی مزونفروز ظاهر می شوند که به سرعت طولی می شوند ، حلقه ی S شکل ایجاد می کنند و در انتهای داخلی خود یک کلافه (گلومرول) پیدا می کنند .
- ✓ در اطراف گلومرول ، توبول ها ، کیسول بومن را بوجود می آورند و این کیسول همراه با گلومرول ، جسم کلیوی را تشکیل می دهد.
- ✓ در قسمت خارجی ، توبول وارد مجرای جمع کننده ی طولی می شود که مجرای مزونفریک یا ولفی نامیده می شود .
- ✓ از مزونفروز کیسول بومن بوجود می آید . مجرای مزونفریک (ولف) در زن از بین می رود ولی در مرد باقی می ماند .

متانفروز

- ✓ سومین اندام دفعی ، متانروز یا کلیه ی دائمی است که در هفته ی پنجم ظاهر می شود و اجزای دفعی آن از مزودرم متانفریک منشا می گیرد .

دستگاه جمع کننده

- ✓ مجاری جمع کننده ی کلیه ی دائمی از جوانه ی حالب به وجود می آیند که به شکل بیرون زدگی از مجرای مزونفریک در نزدیکی ورود آن به کلواک جدا می شود .
- ✓ این جوانه به بافت متانفریک که به صورت کلاهکی در انتهای دیستال آن قرار گرفته است نفوذ می کند .
- ✓ سپس جوانه اتساع می یابد ، لگنچه ی اولیه ی کلیه را می سازد و بعد به دو قسمت سری و دمی تقسیم می شود که در آینده کلیس های اصلی را خواهند ساخت .
- ✓ از جوانه ی حالبی ، حالب ، لگنچه ، کلیس های اصلی و فرعی و تقریباً ۱ تا ۳ میلیون لوله ی جمع کننده را بوجود می آورد .

دستگاه دفعی

- ✓ هر توبول جمع کننده در انتهای خود به وسیله ی کلاهک بافت متانفریک پوشیده شده است .
- ✓ توبول ها همراه با کلافه های مویرگی خود (گلومرول) ، نفرون ها یا واحدهای دفعی را بوجود می آورد.
- ✓ انتهای پروکسیمال هر نفرون ، کیسول بومن را می سازد که یک گلومرول به عمق آن نفوذ کرده است .
- ✓ انتهای دیستال نفرون نیز با یکی از مجاری جمع کننده ارتباطی باز دارد و این گونه گذرگاهی از کیسول بومن تا واحد جمع کننده ایجاد می شود .
- ✓ طولی شدن مداوم توبول دفعی باعث بوجود آمدن لوله ی خمیده ی نزدیک ، لوله ی هنله و لوله ی خمیده ی دور می شود .
- ✓ به این ترتیب کلیه از دو منشا مجزا بوجود می آید : (۱) مزودرم متانفریک که واحد های دفعی را پدید می آورد و (۲) جوانه ی حالبی که دستگاه جمع کننده را ایجاد می کند .
- ✓ کلیه ها (متانفروز) عمل خود را در پایان ماه سوم آغاز می کنند . ادرار وارد مایع آمنیونی می شود و از طریق بلع وارد یک سیکل می شود .

ناهنجاری های کلیوی

- ✓ **تومور ویلمز** : سرطان کلیه است و معمولاً کودکان زیر ۵ سال را مبتلا می کند ولی حتی در جنین هم ممکن دیده شود. علت این بیماری جهش ژن WT 1 است که ممکن است با ناهنجاری های دیگر نیز همراه باشد. برای مثال سندرم WAGR که با فقدان عنبیه ، هیپرتروفی یک طرفه ی بدن و تومور ویلمز مشخص می شود و یا سیندرم دنیس – درش که شامل نارسایی کلیه ، هرمافرودیسیم کاذب و تومور ویلمز است.
- ✓ **دیس پلازی و آژنزی کلیه** : طیفی از ناهنجاری های شدید است که در همان سال اول بیمار را نیازمند دیالیز و پیوند کلیه را می سازند. کلیه ی چند کیستی دیس پلاستیک نمونه ای از این ناهنجاری هاست . آژنزی کلیه به علت دژنره شدن جوانه ی جانبی رخ می دهد و معمولاً یک طرفه است .
- ✓ **حالب دو گانه و نابجا** : گاهی حالب از ابتدا دو شاخه می شود . گاهی یکی از این ها به بافت های اطراف نفوذ می کند.
- ✓ **جابجایی کلیه** : تشکیل کلیه در لگن است سپس صعود می کند . اختلال در این امر سبب پایین ماندن کلیه ها می شود (کلیه ی لگنی)
- ✓ **کلیه ی نعل اسبی** : در اثر اتصال بخش پایینی دو کلیه ، صعود آن دچار اختلال می شود چرا که به شریان مزانتریک تحتانی گیر می کند.

مثانه و پیشابراه

- ✓ دیواره ی اوروزیتال در طی هفته های ۴ تا ۷ کلواک را تقسیم می کند . پرده ی کلواکی خود به دو بخش ادراری تناسلی در جلو و آنال در عقب تقسیم می شود .
- ✓ در سینوس ادراری تناسلی سه قسمت دیده می شود :

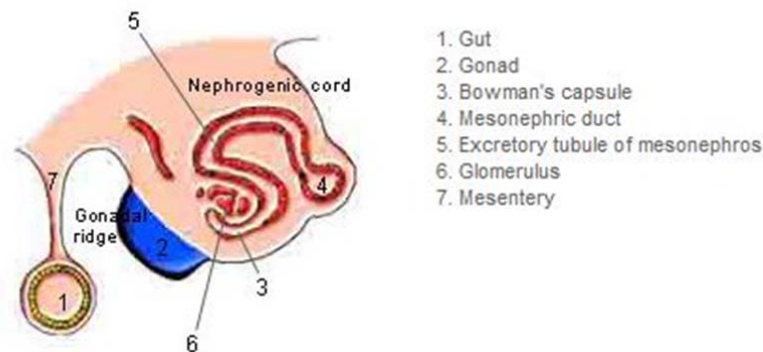
- مثانه (بخش فوقانی و بزرگتر) ابتدا به آلتوتویس است ولی با بسته شدن مجرای آلتوتویس از آن اوراکوس باقی می ماند که رباط ناف می گیرد.
- کانالی باریک که پروستات و پیشابراه غشایی را در مردان می سازد.
- بخش آلتی سینوس ادراری تناسلی
- ✓ مخاط مثانه اندودرمی است به جز بخش مثلث مثانه ای که مزودرمی است و از مجرای مزونفریک حاصل می شود .
- ✓ بخشی از مجرای مزونفریک مجرای انزالی را می سازد.

پیشابراه

- ✓ اپی تلیوم پیشابراه در جنس مونث و مذکر از منشا اندودرمی است در حالی که بافت همبندی و عضله ی صاف اطراف آن از مزودرم احشایی هستند .
- ✓ در پایان ماه سوم اپی تلیوم پیشابراه پروستاتی تکثیر می شود و بیرون زدگی هایی ایجاد می کند که در بافت مزانشیم اطراف فرو می روند .
- ✓ در جنس مذکر این جوانه ها غده ی پروستات را می سازد .
- ✓ در جنس مونث بخش فوقانی غدد پیشابراهی و غدد کنار پیشابراهی را بوجود می آورد .
- ✓ جوانه ی غده ی پروستات از اپی تلیوم اندودرمی پیشابراه پروستات منشا می گیرد.

ناهنجاری های مثانه

- وقتی مجرای بخش درون رویانی آلتوتویس باقی بماند ممکن است ادرار از ناف خارج شود که این ناهنجاری را فیستول اوراکال می نامند .
- اگر تنها بخش محدودی از آلتوتویس باقی بماند ، به علت فعالیت ترشچی بافت پوشش آن ، یک گشادگی کیستیک یا کیست اوراکال به وجود می آید .
- وقتی که مجرای بخش فوقانی باقی بماند ، سینوس اوراکال ایجاد می شود . این سینوس اغلب در امتداد مثانه قرار دارد .
- بیرون زدگی مثانه : ناشی از نقص دیواره ی شکم است که در آن مخاط مثانه با بیرون در ارتباط است .
- بیرون زدگی مثانه همراه با نقایص نخاعی با منگومیلوسل یا بدون آن ، مقعد سوراخ نشده و نیز فتق ناف (امفالوسل) دیده می شود .
- اپی سپادیاس : یک ناهنجاری است و یک لوله ی ادراری باز از پشت آلت و از طریق مثانه تا ناف ادامه دارد . این نقص به علت عدم مهاجرت مزودرم به ناحیه ی ناف و تکمه ی تناسلی و به دنبال آن شکاف خوردن لایه ی نازک اکتودرم موجود ، به وجود می آید .
- بیرون زدگی کلوک : نقص جدی تری در دیواره ی شکم است که در آن مزودرم به خط وسط مهاجرت نکرده است و چین خوردگی دمی نتوانسته است پیشروی کند



گنادها

- گناد ها در ابتدا به شکل یک جفت ستیغ طولی یعنی ستیغ های گنادی یا جنسی ظاهر می شوند. سلول های زایا در هفته ی ۶ تکامل در ستیغ های جنسی ظاهر می شوند .
- اندکی پیش از رسیدن سلول های زایای بدوی اپی تلیوم ستیغ های تناسلی تکثیری می یابند و سلول های اپی تلیال مزانشیم زیرین خود نفوذ می کنند و در این جا تعدادی طناب نامنظم را بوجود می آورند که طناب های جنسی اولیه نامیده می شوند .

بیضه

- ✓ با تکثیر طناب های جنسی اولیه طناب های مرکزی و شبکه بیضه (rete testis) تشکیل می شود .
- ✓ تونیکا آلبوژینه طناب ها را از اپی تلیوم سطحی جدا می کند. در ماه چهارم طناب های نعل اسبی شکل شده از سلول های زایای بدوی و سرتولی تشکیل شده اند .
- ✓ سلول های لایدیگ از مزانشیم اولیه ی ستیغ تناسلی منشا می گیرند. در هفته ی ۸ تولید تستوسترون را شروع می کنند .
- ✓ مجاری و ابران اجزای باقیمانده مجاری ترشچی دستگاه مزونفریک هستند . مجرای مزونفروتیک (ولفی) خود به مجرای دفران تبدیل می شوند .

تخمندان

- ✓ سلول های زایای بخش مرکزی ناپدید می شوند . در هفته ی ۷ طناب های قشری تولید می شوند.
- ✓ در ماه چهارم این طناب ها به توده هایی تبدیل می شوند که یک یا چند سلول های زایا بدوی را در بر می گیرند سرانجام اووگونی ها و سلول های فولیکولی ساخته می شوند

مجاری تناسلی

- ✓ دو جفت مجرای تناسلی وجود دارد : مزونفریک و پارامزوفریک
- ✓ از یکی شدن مجاری پارامزوفریک رحم ساخته می شود. انتهای دیستال آن ها تکمه ی پارامزوفریک یا تکمه ی مولرین را می سازد. مجاری مزونفروتیک در دو طرف تکمه ی مولری به سینوس ادراری تناسلی باز می شود .

مجاری تناسلی در جنس نر

- در حالی که مزونفروز از بین می رود تعدادی لوله های دفعی به نام لوله های اپی ژنیتال با طناب های شبکه ی بیضه مرتبط می شوند و سرانجام مجاری وایران بیضه را می سازند .
- لوله های دفعی مجاور قطب تحتانی بیضه یعنی لوله های پاراژنیتال به طناب های شبکه ی بیضه نمی پیوندند . بقایای این لوله ها را پارادیدیم می نامند .
- مجاری مزونفریک جز در بالاترین قسمت خود که ضمیمه ی اپی دیدیم را می سازند باقی می مانند و مجاری تناسلی اصلی را به وجود می آورند .
- مجاری پارامزوفریک در جنس مذکر از بین می روند و تنها در انتهای سری آن ها قسمتی باقی می ماند که ضمیمه ی بیضه نام دارد .

مجاری تناسلی در جنس ماده

- مجاری پارامزوفریک مجاری اصلی تناسلی را در جنس ماده بوجود می آورند.
- واژن خاستگاهی دوگانه دارد یعنی قسمت فوقانی آن از کانال رحمی و قسمت تحتانی آن از سینوس ادراری تناسلی به وجود آمده است .
- در جنس مونث مجرای مزونفریک ناپدید می شود به جز قسمت کوچک از انتهای سری که در آپوفرون دیده می شود . بعد ها در طول زندگی این قسمت می تواند یک کیست ایجاد کند که کیست گارتر نامیده می شود .

اندام های تناسلی خارجی

- در هفته ی ۳ تکامل یک جفت چین کلوآکی در اطراف غشای کلوآکی تشکیل می شود. در قسمت سری از یکی شدن آن ها تکمه ی تناسلی ایجاد می شود. این چین ها به دو چین پیشابراهی در جلو و مقعدی در عقب تقسیم می شوند. دو برجستگی تناسلی در دو طرف چین های پیشابراهی تشکیل می شود که در مذکر اسکروتوم و در مونث لب های بزرگ را می سازد .
- از اپی تلیوم اندودرمی پیشابراه ، پروستات و غدد بولبواورترال به وجود می آیند.
- در جنس مذکر رشد سریع تکمه ی تناسلی آلت را می سازد . در انتهای ماه سوم چین های پیشابراهی ، پیشابراه آلتی را می سازند. آخرین بخش آن در ماه چهارم ساخته می شود .
- در هنگام ناکامل بودن اتصال چین ها سوراخ هایی غیرطبیعی در سطح تحتانی آلت بوجود می آورد که هایپوسپادیازیس نام دارد.
- اپی سپادیاس حالتی است که سوراخ پیشابراه در خلف آلت قرار دارد که علت آن ایجاد تکمه ی تناسلی در محدوده ی دیواره ی اورورکتال است .
- در جنس مونث تکمه ی تناسلی کلیتوریس را می سازد.
- چین های پیشابراهی به هم متصل نمی شوند و لب های کوچک را می سازند .
- هرمافرودیسم کاذب زن ، در اثرهایپر پلازی آدرنال رخ می دهد که سبب مردانه شدن اندام های تناسلی خارجی می شود . در حالی که فرد دارای تخمدان است.
- در هرمافرودیسم کاذب در مردان هورمون های آندروژن ناکافی می باشند در حالی که ژنوتیپ آن ها XY است در این موارد به دلیل دمای بالای حفره شکم اسپرم سازی انجام نمی شود و خطر سرطانی شدن وجود دارد .

پایین آمدن بیضه

- ✓ فرآیند نزول بیضه تحت تاثیر تستوسترون انجام می شود.
- ✓ فاسیای عرضی به فاسیای اسپرماتیک داخلی و، ماهیچه ی مایل داخلی به ماهیچه وفاسیای کرماستریک و ماهیچه مایل خارجی به فاسیای اسپرماتیک خارجی تبدیل می شود

پایین آمدن تخمدان

- ✓ تخمدان نهایتا در لبه ی لگن قرار می گیرد. رباط تناسلی سری ، رباط آویزان کننده ی تخمدان را ایجاد می کند .
- ✓ رباط تناسلی – دمی رباط های اختصاصی تخمدان و رباط گرد رحمی را ایجاد می کند . رباط گرد رحمی تا لب های بزرگ امتداد دارد .

آزمون

✓ جدار داخلی مجرای آلتوتویس از کدام قسمت زیر بوجود می آید ؟

- ۱) ستیغ عصبی
۲) اکتودرم
۳) اندودرم ✓
۴) مزودرم

✓ تمام ساختمان های زیرمنشا اندودرمی دارد بجز:

- (۱) سینوس اوروژنیتال
(۲) پروستات
قسمت تریگون مئانه از کجا مشتق می شود؟

- (۳) غدد بولبواورترال
(۴) کیسه ی منی ✓

- (۱) اندودرم سینوس اوروژنیتال
(۲) ستیغ عصبی
(۳) قسمت پروگزیمال مجرای مزونفروز ✓
(۴) آلانتوئیس

در فرد مبتلا به فیستول اوراکوسی کدام ماده زیر از ناف خارج می شود؟

- (۱) مدفوع
(۲) ادرار ✓
(۳) مایع آمنیون
(۴) صفرا

چکیده ی فصل ۱۴ دستگاه ادراری تناسلی

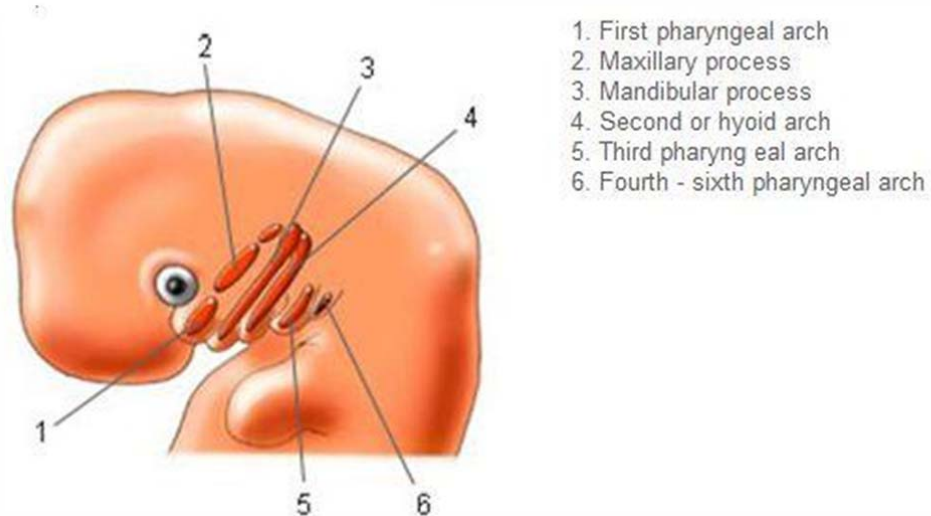
- ✓ دستگاه ادراری – تناسلی را از نظر عملکرد می توان به دوجز کاملا مجزا تقسیم کرد : دستگاه ادراری و دستگاه تناسلی
- ✓ در طی زندگی داخل رحمی انسان ، سه دستگاه متفاوت واندکی متداخل از سمت سری به دمی بوجود می آید : پرونفرز، مزونفروز و متانفروز
- ✓ از جوانه ی حالبی ، حالب ، لگنچه ، کالیس های اصلی و فرعی لوله ی جمع کننده بوجود می آورد .
- ✓ انتهای پروکسیمال هر نفرون ، کیپسول بومن را می سازد که یک گلوبمرول به عمق آن نفوذ کرده است.
- ✓ کلیه از دو منشا مجزا بوجود می آید : (۱) مزودرم متانفریک که واحد های دفعی را پدید می آورد و (۲) جوانه ی حالبی که دستگاه جمع کننده را ایجاد می کند .
- ✓ تومور ویلمزسرطان کلیه است و معمولا کودکان زیر ۵ سال را مبتلا می کند ولی حتی در جنین هم ممکن دیده شود.
- ✓ مخاط مئانه اندودرمی است به جز بخش مثلث مئانه ای که مزودرمی است و از مجرای مزونفریک حاصل می شود .
- ✓ اپی تلیوم پیشابراه در جنس مونث و مذکر از منشا اندودرمی است .
- ✓ بیرون زدگی مئانه همراه با نقایص نخاعی با مننگومیلوسل یا بدون آن ، مقعد سوراخ نشده و نیز فتق نافی (امفالوسل) دیده می شود .
- ✓ گناد ها در ابتدا به شکل یک جفت ستیغ طولی یعنی ستیغ های گنادی یا جنسی ظاهر می شوند.
- ✓ سلول های لایدیدگ در هفته ی ۸ تولید تستوسترون را شروع می کنند .
- ✓ واژن خاستگاهی دو گانه دارد ، قسمت فوقانی آن از کانال رحمی و قسمت تحتانی آن از سینوس ادراری تناسلی به وجود آمده است .
- ✓ در هنگام ناکامل بودن اتصال چین ها سوراخ هایی غیر طبیعی در سطح تحتانی آلت بوجود می آورد که هایپوسپادایز نام دارد.
- ✓ اپی سپادایز حالتی است که سوراخ پیشابراه در خلف آلت قرار دارد که علت آن ایجاد تکمه ی تناسلی در محدوده ی دیواره ی اورورکتال است .

فصل ۱۵: سر و گردن

مزانشیم سر چهار منشا دارد:

- ✓ مزودرم کنار محوری : کف کاسه ی سر و بخش کوچکی از ناحیه ی پس سری ، همه ی عضلات ارادی ناحیه ی سر و صورت ، پوست و بافت های همبند ناحیه ی پشت سر و پرده های مننژ که پایین تر از پروزنسفال قرار گرفته اند .
 - ✓ مزودرم صفحه ی جانبی : غضروف های حنجره ، آریتنوئید و کریکوئید و بافت همبند را می سازد.
 - ✓ ستیغ عصبی : استخوان های وسط صورت و قوس حلقی و بافت های دیگر این نواحی : عاج دندان ، غضروف ، تاندون ، درم ، نرم شامه و عنکبوتیه ، استرومای غدد و نوروں های حسی
 - ✓ پلاکود های اکتودرمی : نوروں های گانگلیون های حسی جمجمه ای اعصاب ۵، ۷، ۹ و ۱۰ را می سازد.
- قوس های حلقی

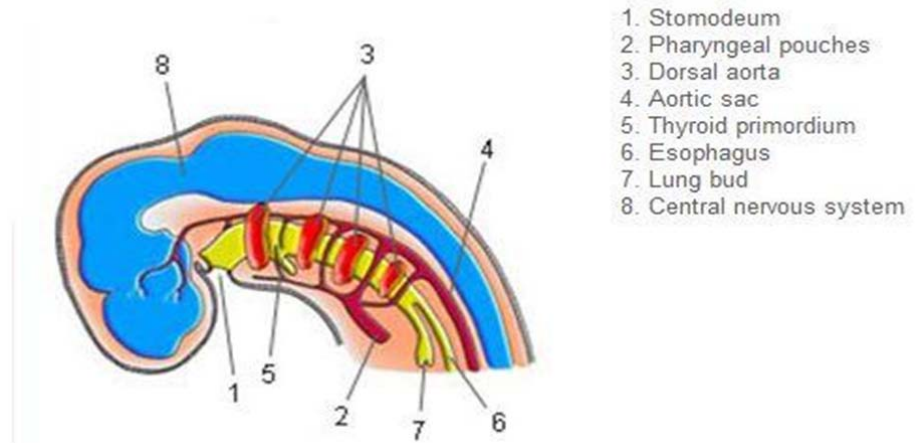
- ✓ مشخص ترین ویژگی تکاملی سرو صورت جنین ، تشکیل قوس های حلقی یا برانکیال است .
 - ✓ این قوس ها در هفته ی چهارم و پنجم تکامل تشکیل می شوند و شکل ظاهری خاصی به جنین می دهد.
 - ✓ این قوس ها در ابتدا به شکل ستون هایی از بافت مزانشیمی هستند که با شکاف های عمیقی به نام شکاف های حلقی یا برانکیال از هم جدا می شوند .
 - ✓ همزمان با تشکیل قوس ها و شکاف ها ، تعدادی بیرون زدگی به نام بن بست های حلقی در امتداد دیواره ی جانبی روده ی خلفی که سری ترین بخش پیشین روده است ایجاد می شود .
 - ✓ در پایان هفته ی چهارم ، وسط صورت توسط دهان اولیه یا استئومودنوم تشکیل می شود این قسمت توسط اولین جفت از قوس های حلقی احاطه شده است .
 - ✓ هنگامی که رویان به ۵/۴ هفتگی می رسد ، پنج برآمدگی مزانشیمی را می توان تشخیص داد :
۱. برآمدگی ماندیبولار یا آراره ای زیرین (اولین قوس حلقی) که پایین تر از دهان اولیه قرار دارند (دو عدد)
 ۲. برآمدگی های ماگزیلاری یا آراره ی زیرین (بخش خلفی اولین قوس حلقی) که در کنار دهان اولیه قرار دارند. (دو عدد)
 ۳. برآمدگی های پیشانی - بینی که برآمدگی که برآمدگی نسبتا گردی است و بالاتر از دهان اولیه قرار دارد (یک عدد)



قوس های حلقی

قوس	استخوان ها	عضلات	عصب
اول	غضروف مکل (مندیبیل)، استخوانچه های سندان و چکشی، استخوان ماگزیلای، گونه و بخشی از گیجگاهی	ماهیچه های جوینده (تمپورال ، ماضغه ای و پتریگوئید) بطن قدامی دو بطنی ، کشنده ی پرده ی صماخ و کام	شاخه ی مندیبولار V
دوم	استخوانچه رکابی ، زائده نیزه ای تمپورال، شاخ کوچک و بالای استخوان لامی ، رباط نیزه ای لامی	ماهیچه ی رکابی ، نیزه ای لامی بطن خلفی دو بطنی ماهیچه های حالت دهنده ی صورت	فاسیال (VII)
سوم	پایین استخوان لامی و شاخ بزرگ آن	ماهیچه نیزه ای حلقی	زبانی حلقی (IX)

چهارم و ششم	غضروف های حنجره	ماهیچه های حنجره (عضلات داخلی حنجره از قوس ششم و بقیه از چهارم) کریکوتیروئید ، بالا برنده ی کام	کلا واگ (حنجره ای فوقانی مربوط به چهارم و راجعه ی حنجره مربوط به ششم می باشد.)
-------------	-----------------	---	---



بن بست های حلقی

بن بست های حلقی

- ✓ رویان انسان پنج جفت بن بست حلقی دارد.
- ✓ آخرین جفت از این بن بست ها شبیه به بقیه نیست و معمولا جز بن بست چهارم در نظر گرفته می شود.
- ✓ چون پوشش اپی تلیومی اندودرمی بن بست ها ، منشا ساخت تعدادی از اندام های مهم بدن می شود .

بن بست	مشتقات
اول	شیپور استاتش ، فضای گوش میانی ، پرده ی صماخ
دوم	لوزه های کامی و حفره های مربوطه
بال پستی سوم	غده ی پاراتیروئید تحتانی
بال شکمی سوم	تیموس
بال پستی چهارم	غده ی پاراتیروئید فوقانی
بال شکمی چهارم	جسم اولتیموبرانشیال که سلول های C را می سازند

شکاف های حلقی

- ✓ ۴ شکاف در سطح خارجی در حد فاصل قوس ها وجود دارد که از این تعداد فقط یکی در ساختمان نهایی رویان نقش دارد .
- ✓ بخش پستی اولین شکاف به مزانشیم زیرین نفوذ می کند و مجرای شنوایی خارجی را می سازد.پوشش اپی تلیومی کف مجرا در ساخت پرده ی گوش شرکت می کند .
- ✓ در اثر رشد قوس دوم به پایین تماس شکاف های دوم تا چهارم با خارج قطع می شود و سینوس های گردنی را تشکیل می دهد .

تکامل شکاف های

ناهنجاری های مادر

• فیستول

قوس حلقی دوم

قوس های سوم و

معمولا در جلوی

می شود .

• فیستول های

صورت پاره شدن

بست دوم ،

داخلی تشکیل

• سندرم های

اختلال قوس اول

چرکالینز ،

ژرژ(فقدان تیموس و پاراتیروئید) هستند .

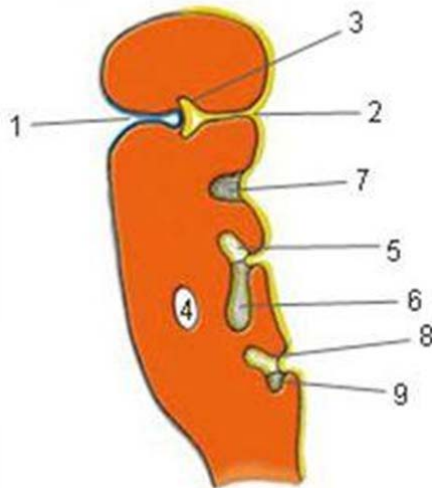
زبان

- زبان در رویان های تقریبا چهار هفته ای به صورت دو برآمدگی زبانی جانبی و یک برآمدگی میانی یا توبرکول ایمپار تشکیل می شود.
- این سه برآمدگی از اولین قوس حلقی منشا می گیرند .
- یک برآمدگی دیگر به نام کوپولا یا برجستگی هیپوبرانکیال از مزودرم قوس دوم و سوم و بخشی از قوس چهارم تشکیل می شود .
- نهایتا سومین برجستگی میانی که از بخش خلفی قوس چهارم ایجاد می شود ، نشانه ی ایجاد اپی گلوت است .
- درست در پشت این برآمدگی ، دهانه ی حنجره قرار دارد و درحاشیه ی این دهانه ، برآمدگی هرمی دیده می شوند .
- بطور خلاصه :

۱. قوس اول : دو برآمدگی زبانی جانبی و یک برآمدگی میانی (تکمه ی ایمپار)

۲. از قوس دوم و سوم :برجستگی های میانی به نام کوپولا

۳. از قوس چهارم : اپی گلوت و خلفی ترین بخش زبان



1. External auditory meatus
2. Auditory tube
3. Primary tympanic cavity
4. Cervical sinus
5. Inferior parathyroid gland
6. Thymus
7. Palatine tonsil
8. Superior parathyroid gland
9. Ultimobranchial body

حلقی

زادی

برانکیال : هنگامی که

به سمت پایین و روی

چهارم رشد نمی کند

عضله ی SCM دیده

برانکیال داخلی : در

پرده بین شکاف و بن

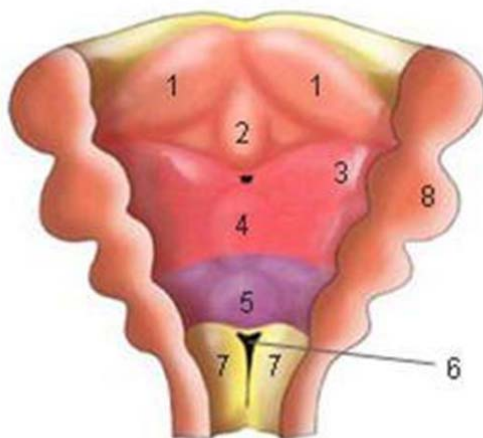
فیستول های برانکیال

می شود .

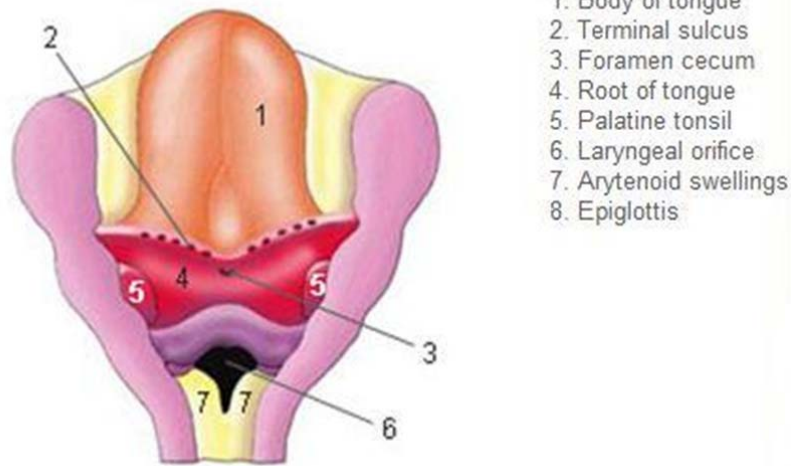
قوس اول : ناشی از

هستند و شامل تری

پیررابین و دی



1. Lateral lingual swelling
2. Tuberculum impar
3. Foramen cecum
4. Copula
5. Eppiglottal swelling
6. Laryngeal orifice
7. Arytenoid swellings
8. Pharyngeal arches



نحوه ی تشکیل زبان

- ✓ چون مخاط پوشاننده ی تنه ی زبان از اولین قوس حلقی منشا می گیرد ، عصب گیری حسی این ناحیه از شاخه ی ماندیبولار عصب سه قلو است .
- ✓ تنه ی زبان توسط یک فرورفتگی V شکل به نام شیار انتهایی از $\frac{1}{3}$ خلفی جدا می شود .
- ✓ بخش خلفی یا ریشه ی زبان از قوس دوم ، سوم و بخشی از قوس چهارم حلقی منشا می گیرد و عصب گیری حسی این ناحیه از عصب زبانی – حلقی است که این مساله نشان می دهد بافت قوس سوم بیش از بافت قوس دوم در تشکیل آن نقش دارد .
- ✓ اپی گلوت و خلفی ترین بخش زبان از عصب حنجره ای فوقانی عصب می گیرد و این مساله نشان می دهد که منشا تشکیل دهنده ی آن ها از قوس چهارم حلقی است .
- ✓ حس $\frac{2}{3}$ قدامی از عصب سه قلو (V) و حس $\frac{1}{3}$ خلفی آن از واگ است .
- ✓ حس چشایی $\frac{2}{3}$ قدامی از عصب فاسیال تامین می گردد و عصب سه قلو نقشی در حس چشایی ندارد.

زبان بسته (Tongue – Tie)

- ✓ زبان بسته یا انکیلوگلوسیا به حالتی گفته می شود که در آن زبان از کف دهان آزاد نمی شود .
- ✓ معمولا سلول ها به طور وسیعی تحلیل می روند و مهار زبان یا فرنولوم تا نوک زبان امتداد می یابد .
- ✓ در شایع ترین حالت انکیلوگلوسیا ، فرنولوم تا نوک زبان ادامه می یابد .

تیروئید

- غده ی تیروئید به صورت تکثیر بافت اپی تلیومی در کف حلق و در فاصله ی بین توبرکل ایمپار و کوپولا ظاهر می شود . این نقطه بعدا به صورت فورامن سکوم در می آید .
- غده ی تیروئید ، سپس به صورت یک دیورتیکول دو لویی از مقابل روده ی حلقی پایین می آید .
- در طی این مهاجرت ، تیروئید توسط مجرای باریکی به نام مجرای تیروگلوستال به زبان متصل می ماند که این مجرا بعد ها از بین می رود .
- در مراحل بعدی تکامل ، غده ی تیروئید از مقابل استخوان هیوئید و غضروف های حنجره پایین می آید .
- تیروئید در هفته ی هفتم به موقعیت نهایی خود در مقابل نای می رسد .
- تا این زمان تیروئید دارای یک تنگه ی میانی کوچک و دو لوب جانبی گشته است .
- غده ی تیروئید تقریبا در پایان ماه سوم شروع به کار می کند .
- سلول های فولیکولی کلونید را می سازند که منبع تیروکسین و تری یدوتیرونین است.
- سلول های جنب فولیکولی یا سلول های C که از جسم اولتیمورانکیال منشا می گیرند مخزن کلسی تونین هستند .

کیست تیروگلوستال

- ممکن است در هر نقطه ای از مسیر حرکت غده ی تیروئید واقع شود اما همیشه نزدیک یا روی خط وسط گردن قرار دارد .
- این کیست باقیمانده ی کیسه ای از مجرای تیروگلوستال است .
- نزدیک ۵۰٪ این کیست ها نزدیک یا درست زیر تنه ی استخوان هیوئید قرار دارند .
- اما در قاعده ی زبان یا نزدیک غضروف تیروئید هم دیده می شود .
- گاهی یک کیست تیرو گلوستال توسط یک مجرای فیستولی به نام فیستول تیروگلوستال به خارج وصل می شود .

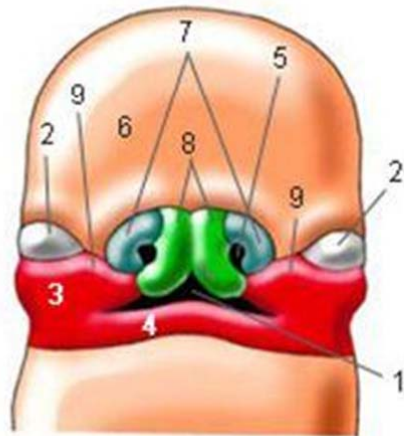
بافت تیروئید نا به جا

- ممکن است در هر نقطه ای از مسیر نزول غده ی تیروئید دیده شود .

- جنین بافتی معمولاً در قاعده ی زبان و درست در پشت سوراخ کور وجود دارد و در معرض همان بیماری هایی است که غده ی تیروئید به آن ها دچار می شود .
- شایع ترین محل تیروئید سر و گردن در قاعده ی زبان ، پشت سوراخ کور می باشد .

صورت

- در پایان هفته ی چهارم ، برجستگی های صورت ظاهر می شوند .
- این برجستگی ها اساساً از مزانشیم مشتق از ستیغ عصبی ساخته شده اند و عمدتاً از اولین قوس های حلقی تشکیل می شوند .
- برجستگی های ماگزیلاری در کنار دهان اولیه (استومودنوم) و برجستگی های ماندیبولار در پایین آن قابل تشخیص است .
- برجستگی پیشانی - بینی که در اثر تکثیر مزانشیم واقع در جلوی وزیکول مغزی ایجاد می شود ، حاشیه ی فوقانی دهان اولیه را می سازد .
- در هر دو طرف برجستگی پیشانی - بینی ، ضخیم شدگی های موضعی در اکتودرم سطحی، تحت تاثیر القایی بخش قدامی پیشین مغز ایجاد می شوند .
- این ضخیم شدگی ها را پلاکود های بینی یا پلاکود های بویایی می نامند .
- پس در دو طرف بر آمدگی پیشانی - بینی توده ای به نام صفحه ی بویایی بوجود می آید .
- طی هفته ی پنجم این صفحات به داخل می روند و سوراخ ها و بر آمدگی های بینی ساخته می شود .
- با رشد بر آمدگی های ماگزیلاری برجستگی های داخل بینی بهم جوش می خورد (در خط وسط) .بخش فیلتروم لب بالا توسط برجستگی های داخلی (میانی) بینی ساخته می شود.
- برجستگی های ماگزیلاری بقیه ی لب بالا را می سازد.
- مجرای نازولاکریمال در حد فاصل برجستگی خارجی و برجستگی ماگزیلاری تشکیل می شود که از کنار داخلی چشم تا فضای تحتانی بینی ادامه دارد.
- بال های بینی توسط برجستگی خارجی بینی ساخته می شود .



1. Stomodeum
2. Eye
3. Maxillary swelling
4. Mandibular swelling
5. Nasal pit
6. Frontal swelling
7. Lateral nasal swelling
8. Medial nasal swelling
9. Nasolacrimal groove

تشکیل صورت

ساختار هایی که در تشکیل صورت شرکت می کنند

ساختار های تشکیل شده	برجستگی
پیشانی ، پل بینی ، برجستگی های میانی و جانبی بینی	پیشانی بینی
گونه ها ، بخش جانبی لب بالا	فک فوقانی
فیلتروم لب بالا ، ستیغ و نوک بینی	میانی بینی
بال های بینی	جانبی بینی
لب پایینی	فک تحتانی

قطعه ی بین دو ماگزیلا

- ✓ در اثر رشد دو برجستگی ماگزیلاری به سمت وسط ، دو برجستگی میانی بینی نه تنها در مناطق سطحی در هم ادغام می شوند ، بلکه در قسمت های عمیق تر هم درهم فرو می روند .
- ✓ ساختاری که از دو برجستگی ادغام شده ایجاد می شود قطعه ی بین دو ماگزیلا نام دارد .

✓ قطعه ی بین دو ماگزایلا را بر آمدگی داخل بینی می سازد. این قطعه از سه قسمت تشکیل می شود: الف) جز لبی که فیلتروم لب بالایی را می سازد. ب) جز آرواره ای بالایی که چهار دندان پیشین را در خود دارد و ج) جز کامی که کام مثلثی اولیه را می سازد.

کام ثانویه

- گرچه کام اولیه از قطعه ی بین دو ماگزایلا مشتق می شود، بخش اصلی کام نهایی توسط دو بیرون زدگی طاقچه ای مانند از برجستگی های ماگزایلاری ساخته می شود.
- این بیرون زدگی ها که طاقچه های کامی نامیده می شود، در هفته ی ششم تکامل ایجاد می شوند و در هر طرف زبان به طور مایل پایین می آیند.
- اما در هفته ی هفتم این طاقچه ها بالا می روند تا در بالای زبان به صورت افقی در آیند، به یکدیگر متصل شوند و کام ثانویه را ایجاد کنند.
- در قدام، این طاقچه ها به کام مثلثی اولیه متصل می شوند و سوراخ پیشین در خط وسط نشانه ای است که نقطه ی اتصال بین کام اولیه و ثانویه را نشان می دهد.

شکاف های صورت

- لب شکری (شکاف لب) و کام شکری (شکاف کام) از نقایص شایعی هستند که باعث ایجاد شکل ظاهری نا بهنجار صورت و اشکال در صحبت کردن می شود.
 - سوراخ پیشین، مرز بین ناهنجاری شکافی قدامی و خلفی را مشخص می کند.
 - نقص هایی که در قدام سوراخ پیشین قرار دارند عبارتند از: لب شکری جانبی، فک فوقانی شکافته و شکاف بین کام اولیه و ثانویه.
 - چنین نقایصی به علت نچسبیدن یا اتصال ناقص برجستگی میانی بینی در یک طرف و یا دو طرف ایجاد می شوند.
 - نقایصی که در خلف سوراخ پیشین قرار دارند عبارتند از: کام شکری (ثانویه) و شکاف زبان کوچک.
 - کام شکری به علت نچسبیدن طاقچه های کامی به یکدیگر ایجاد می شود.
 - این مساله علل متعددی دارد مانند: کوچک بودن طاقچه ها، بالا نرفتن طاقچه ها، مهار فرآیند های اتصال و پایین نیامدن زبان از بین دو طاقچه به علت کوچکی فک در ناحیه ی چانه.
 - سومین دسته از نقایص شامل آن هایی است که هم در قدام و هم در خلف سوراخ پیشین قرار دارند.
 - وسعت شکاف های قدامی ممکن است از شکافی کوچک در ور میلیون که به زحمت دیده می شود تا شکاف هایی که تا بینی هم امتداد پیدا می کنند، متفاوت باشد.
 - در موارد شدید، شکاف به سطوح عمیق تر هم می رسد و شکافی در فک فوقانی ایجاد می کند. در این حالت ماگزایلا از بین دندان های پیشین جانبی و نیش به دو قسمت تقسیم می شوند. معمولاً چنین شکافی تا سوراخ پیشین امتداد می یابد.
 - به همین ترتیب، شکاف های خلفی هم به صورت شکاف کامل کام ثانویه تا شکاف هایی که فقط زبان کوچک را درگیر کرده اند دیده می شوند.
 - شکاف های مایل صورت در اثر ادغام نشدن برجستگی های ماگزایلاری در برجستگی جانبی بینی ایجاد می شود. در چنین حالتی، معمولاً مجرای بینی - اشکی روی سطح صورت دیده می شود.
 - لب شکری میانی ناهنجاری نادری است که در اثر ادغام ناکامل دو برجستگی میانی بینی در خط وسط ایجاد می شود.
 - لب شکری میانی همراه یک شیار عمیق در بین دو طرف چپ و راست بینی است.
 - نوزادانی که دچار شکاف در خط وسط هستند معمولاً عقب افتادگی ذهنی دارند و ممکن است دچار ناهنجاری مغزی باشند که شامل درجات مختلفی از نبودن ساختارهای خط وسط است.
 - فقدان بافت خط وسط ممکن است آن چنان شدید باشد که باعث ادغام بطن های جانبی در یکدیگر شود (هولوپروزنسفالی).
 - این نقایص در مراحل بسیار ابتدایی تکامل و در آغاز عصب دار شدن (نورولاسیون) ایجاد می شوند.
 - لب شکری در پسر ها بیشتر از دخترها دیده می شود و با افزایش سن مادر میزان بروز آن اندکی زیاد می شود.
 - شیوع کام شکری بسیار کمتر از لب شکری است و در جنس مونث بیشتر دیده می شود و رابطه ای با سن مادر ندارد.
 - کام اولیه از قطعه ی بین دو ماگزایلا مشتق می شود.
- #### دندان ها
- در هفته ی ۶ لایه ی قاعده ای اپی تلایوم حفره ی دهان ساختمان C شکلی را به نام بستر دندانی می سازد که در کناره های فک بالا و پایین وجود دارد.
 - کلاهدک دندان شامل اپی تلایوم دندانی داخلی و خارجی و مغز مرکزی به نام رتیکولوم ستاره ای می باشد.
 - مزانشیم مشتق از ستیغ عصبی پاپی دندان را می سازد که نهایتاً تبدیل به اودنتوبلاست ها متمایز می شوند.
 - اپی تلایوم داخلی دندان به آمولوبلاست تبدیل می شود.
 - ریشه ی دندان با نفوذ اپی تلایوم به عمق و ساخت غلاف ریشه ای اپی تلایالی را تشکیل می شود. در خارج آن سمنتوبلاست ها سیمان را می سازند. در خارج آن رباط پریوودنتال ساخته می شود.
 - خارج شدن دندان های شیری تا ۲ سالگی ادامه می یابد.

آزمون

✓ کدامیک از ساختمان های زیر از چهارمین بن بست حلقی به وجود می آید؟

- (۱) غده ی تیموس
(۲) غده ی پاراتیروئید تحتانی
(۳) غده ی تیروئید
(۴) غده ی پاراتیروئید فوقانی ✓

☑ عصب اولین کمان حلقی از کدام یک از اعصاب زیر است ؟

- (۱) زوج ۵ ✓
(۲) زوج ۷
(۳) زوج ۹
(۴) زوج ۱۰

☑ از بر آمدگی فرونتونازال :

- (۱) Forehead تشکیل می شود
(۲) Bridge of the nose تشکیل می شود
(۳) Maxillary prominence تشکیل می شود
(۴) گزینه ی ۱ و ۲ ✓

☑ شاخ کوچک استخوان هیوئید از کدام کمان حلقی منشا می گیرد ؟

- (۱) اول
(۲) دوم ✓
(۳) سوم
(۴) چهارم

چکیده ی فصل ۱۵: سر و گردن

- ✓ مزانشیم سر چهار منشا دارد: مزودرم کنار محوری ، مزودرم صفحه ی جانبی ، ستیغ عصبی و پلاکود های اکتودرمی
- ✓ این قوس ها در هفته ی چهارم و پنجم تکامل تشکیل می شوند و شکل ظاهری خاصی به جنین می دهد.
- ✓ در پایان هفته ی چهارم دهان اولیه یا استئومودوم تشکیل می شود.
- ✓ قطعه ی بین دو ماگزایلا بر آمدگی داخل بینی می سازد. این قطعه از سه قسمت تشکیل می شود : الف (جز لبی که فیلتروم لب بالایی را می سازد . ب) جز آرواره ای بالایی که چهار دندان پیشین را در خود دارد و ج) جز کامی که کام مثلثی اولیه را می سازد .
- ✓ لب شکری (شکاف لب) و کام شکری (شکاف کام) از نقایص شایعی هستند که باعث ایجاد شکل ظاهری نا بهنجار صورت و اشکال در صحبت کردن می شود .
- ✓ بعضی از عضلات زبان در اثر تمایز سلول های همان محل حاصل می شوند ولی اکثر عضلات زبان از میوبلاست هایی که از سومیت های پس سری منشا گرفته اند ایجاد می شوند .
- ✓ پاپی دندان منشا مزانشیمی (از ستیغ عصبی) دارد .
- ✓ لایه ی خارجی اپی تلیوم دندان (با منشا اکتودرمی) سازنده ی سلول های آملوبلاست (میناساز) می باشد .
- ✓ قطعه ی بین دو ماگزایلا بر آمدگی داخل بینی می سازد.
- ✓ در هفته ی ۶ لایه ی قاعده ای اپی تلیوم حفره ی دهان ساختمان C شکلی را به نام بستر دندانی می سازد که در کناره های فک بالا و پایین وجود دارد .

فصل ۱۶: گوش

گوش داخلی

- ✓ در رویان تقریباً ۲۲ روزه اولین نشانه های تکامل گوش به صورت ضخیم شدگی اکتودرم سطحی در دو سوی رومبئسفال یعنی پلاکود های گوش می مشخص می شود.
- ✓ پلاکود های گوش به سرعت به سمت داخل رشد می کند و وزیکول های گوش یا شنوایی را می سازد.
- ✓ در جریان تکامل بیشتر هروزیکول به دو قسمت قدامی و خلفی تقسیم می شود:
- ۱. بخش قدامی ساکول و مجرای حلزونی را می سازد.
- ۲. بخش خلفی اوتریکول، کانال های نیم دایره ای و مجرای اندولنفاتیک را تشکیل می دهد.
- ✓ به همه ی ساختمان های اپی تلیال که به این ترتیب تشکیل می شوند، لابیرنت غشایی می گویند

ساکول، حلزون و اندام کورتی

- ✓ در هفته ی ششم تکامل، در قطب تحتانی ساکول یک بیرون زدگی لوله ای شکل ایجاد می شود.
 - ✓ این بیرون زدگی یا مجرای حلزونی مثل یک حلقه ی مارپیچی به داخل مزانشیم اطرافش نفوذ می کند تا جایی که در انتهای هفته ی هشتم دو و نیم دور چرخیده است.
 - ✓ در این حالت ارتباط این مجرا با بخش باقیمانده ساکول در مسیر باریکی به نام مجرای متحد کننده است.
 - ✓ مزانشیم اطراف مجرای حلزونی، به سرعت به غضروف تبدیل می شود.
 - ✓ در هفته ی دهم این پوشش غضروفی، حفره دار می شود و دو فضای دور لنفی (پری لنفاتیک) را به نام های اسکالا وستیبولی و اسکالا تمپانی ایجاد می کند.
 - ✓ سپس مجرای حلزونی توسط غشای دهلیزی (وستیبولار) از نردبان دهلیزی و توسط غشای پایه از نردبان صماخی جدا می شود.
 - ✓ دیواره ی خارجی مجرای حلزونی توسط رباط مارپیچی به غضروف اطراف متصل می ماند، در حالی که زاویه ی داخلی مجرای حلزونی به یک زائده دراز غضروفی به نام مودیولوس متصل است و تا حدودی توسط آن حمایت می شود.
 - ✓ بعد ها مودیولوس محور حلزون استخوانی را تشکیل می دهد.
 - ✓ در ابتداهم ی سلول های اپی تلیال مجرای حلزونی شبیه هم هستند. اما در اثر تکامل بیش تر، این سلول ها دو ستیغ تشکیل می دهند:
 - ۱. ستیغ داخلی که در آینده لیمبوس مارپیچی را می سازد و
 - ۲. ستیغ خارجی که یک ردیف از سلول های مویی (hair cells) داخلی و سه تا چهار ردیف از سلول های مویی خارجی را می سازد که سلول های حسی دستگاه شنوایی هستند.
 - ✓ روی این سلول ها، غشای تکتوریال (غشای پوشاننده) قرار دارد، که ماده ی ژلاتینی رشته رشته ای است و به لیمبوس مارپیچی اتصال دارد و نوک آن روی سلول های مویی قرار می گیرد.
 - ✓ مجموعه سلول های حسی و غشای تکتوریال را اندام کورتی می نامند.
 - ✓ تکانه هایی که به وسیله ی این اندام دریافت می شود، توسط الیاف شنوایی عصب زوج هشتم جمجمه ای به گانگلیون مارپیچی و سپس به سیستم عصبی منتقل می شود.
- ### اوتریکول و مجاری نیم دایره ای
- ✓ در هفته ی ششم تکامل، مجاری نیم دایره ای به شکل بیرون زدگی های مسطحی از بخش اوتریکولی وزیکول شنوایی ظاهر می شوند.
 - ✓ بخش های مرکزی دیواره های این بیرون زدگی ها در نهایت روی هم قرار می گیرند. سپس از بین می روند و سرانجام باعث ایجاد سه کانال نیم دایره ای می شوند.
 - ✓ یک انتهای هر یک از این کانال ها متسع می شود و پایک حبابدار را می سازد اما انتهای دیگر هر کانال متسع نمی شود و پایک بدون حباب را می سازد.
 - ✓ چون دو پایک بدون حباب به هم جوش می خورند، در نهایت ۵ پایک به اوتریکول وارد می شود. ۳ پایک حباب دارند و دو پایک حباب ندارند.
 - ✓ سلول های درون حباب ها، ستیغی می سازند که کریستا آمپولاریس (ستیغ حبابی) نامیده می شود و حاوی سلول های حسی مسئول حفظ تعادل است. مناطق حسی مشابهی روی دیواره ی اوتریکول و ساکول تشکیل می شوند.
 - ✓ این مناطق به نام لکه های شنوایی یا ماکولا اکوستیکا شناخته می شوند.
 - ✓ در اثر تغییر وضعیت بدن، تکانه هایی در سلول های حسی ستیغ و لکه ی شنوایی ایجاد می شود و توسط رشته های دهلیزی (وستیبولار) عصب هشتم جمجمه ای، به مغز برده می شود.
 - ✓ در هنگام تشکیل وزیکول شنوایی، گروه کوچکی از سلول ها از دیواره ی آن جدا می شوند و گانگلیون استاتواکوستیک را می سازند. که بقیه ی سلول های آن از ستیغ عصبی منشا می گیرند.
 - ✓ این گانگلیون سپس به دو بخش حلزونی و دهلیزی تقسیم می شود.
 - ✓ بخش حلزونی با سلول های حسی اندام کورتی و بخش دهلیزی با سلول های حسی در ساکول، اوتریکول و کانال های نیم دایره ای ارتباط دارد.
 - ✓ با رشد رویان درون مجرای حلزونی دو تیغه ی داخلی و خارجی ساخته می شود که سلول های مژه دار داخلی و خارجی را می سازند که همراه با غشای پوشاننده آن ها اندام کورتی را می سازند.

گوش میانی

- ✓ حفره ی صماخی که از اندودرم منشا می گیرد از بن بست اول منشا می گیرد .
- ✓ بخش دیستال این بن بست متسع شده و حفره ی صماخی را بوجود می آورد در حالی که قسمت پروگزیمال باریک باقی می ماند و لوله ی شنوایی با لوله ی استاش را ایجاد می کند .
- ✓ استخوانچه های چکشی و سندان از قوس اول و رکابی از قوس دوم مشتق می شود .
- ✓ ماهیچه ی کشنده ی پرده ی صماخ (تنسور تیمپانی) از شاخه ی مندیولار عصب سه قلو عصب می گیرد. به همین ترتیب ماهیچه ی رکابی که به استخوان رکابی متصل است، از عصب صورتی، عصب می گیرد (عصب قوس دوم حلقی)
- ✓ در مراحل آخر زندگی جنینی، حفره ی صماخی در اثر حفره دار شدن بافت اطراف، در جهت پشتی گسترش می یابد و آنتروم صماخی را می سازد.
- ✓ بعد از تولد هم، زائده ی ماستوئید در حال تشکیل، مورد تهاجم اپی تلیوم حفره ی صماخی قرار می گیرد و کیسه هایی هوادار و پوشیده از اپی تلیوم در آن تشکیل می شوند (pneumatization یا هوادار شدن).
- ✓ بعدا بیش تر کیسه های هوادار ماستوئید در تماس با آنتروم و حفره ی صماخی قرار می گیرند.
- ✓ به همین دلیل، انتشار التهابات گوش میانی به آنتروم حفره های هوایی استخوان ماستوئید یکی از عوارض شایع عفونت های گوش میانی است.

گوش خارجی

مجرای شنوایی خارجی

- ✓ مجرای شنوایی خارجی از بخش خلفی شکاف اول حلقی تشکیل می شود.
- ✓ در آغاز ماه سوم، سلول های اپی تلیالی پایین مئاتوس (مجرا) تکثیر می یابند و یک صفحه ی اپی تلیومی توپر تشکیل می دهند (درپوش مئاتوس)
- ✓ در ماه هفتم، این درپوش از بین می رود و پوشش اپی تلیالی کف مجرا، در تشکیل نهایی پرده ی صماخ شرکت می کند. با این وجود گهگاه، درپوش مئاتوس تا زمان تولد از بین نمی رود و باعث کری مادرزادی می شود.

پرده ی صماخ

- ✓ پرده ی صماخ از سه قسمت تشکیل شده است :
- ۱. پوشش اپی تلیالی اکتودرمی در انتهای مجرای شنوایی
- ۲. پوشش اپی تلیالی اندودرمی حفره ی صماخ
- ۳. لایه ی واسطی از بافت همبند که لایه ی فیبری را تشکیل می دهد
- ✓ بخش عمده ی پرده ی صماخ، محکم به دسته ی استخوان چکشی چسبیده است و بقیه بخش های این پرده، باعث جدا شدن مجرای شنوایی خارجی از حفره ی صماخی می شود .

لاله ی گوش

- ✓ شش مجموعه ی سلول های مزانشیمی که در انتهای خلفی قوس های اول و دوم حلقی و در اطراف شکاف اول حلقی قرار دارند، مسئول ساخت لاله ی گوش هستند .
- ✓ این بر آمدگی های سلولی به نام پشته های لاله گوش در هر مجرای خارجی سه تا هستند، بعدا بهم جوش می خورند و لاله ی گوش واقعی را می سازند .
- ✓ جوش خوردن پشته های لاله ی گوش نسبتا پیچیده است و در نتیجه ناهنجاری های تکاملی لاله ی گوش شایع ترند.
- ✓ در ابتدا گوش در قسمت تحتانی گردن وجود دارد اما با تشکیل فک تحتانی، گوش ها به دو طرف سر و به محاذات چشم ها می روند .

کری مادرزادی

- ✓ این نقص به علت تشکیل غیر طبیعی لابیرنت ها ی غشایی و استخوانی و یا به دلیل ناهنجاری های ساختمانی استخوانچه ها ی گوش و پرده ی صماخ باشند .
- ✓ در شدید ترین موارد، حفره ی صماخی و مجرای شنوایی خارجی اصلا وجود ندارند .
- ✓ بیشتر انواع کری مادرزادی به عوامل ژنتیک مربوط هستند اما عوامل محیطی هم ممکن است در تکامل طبیعی گوش میانی و داخلی اختلال ایجاد کنند .
- ✓ اگر نوزاد در هفته ی هفتم یا هشتم در معرض وپروس سرخچه قرار بگیرد ممکن است به اندام کرتی آسیب جدی وارد شود .
- ✓ علاوه بر وپروس سرخچه، عواملی مثل فلج اطفال، اریتروبلاستوز جنینی، دیابت، هیپوتیروئیدی و توکسوپلاسموز می توانند کری مادرزادی ایجاد کنند .

آزمون

☑ استخوانچه های گوش میانی :

- (۱) از اولین کمان حلقی مشتق می شود
- (۲) از دومین کمان حلقی مشتق می شود
- (۳) از هر دو کمان حلقی مشتق می شود ✓

(۴) هیچ کدام

☑ منشا حفره ی گوش میانی چیست ؟

- (۱) شکاف اول برونشیال
- (۲) بن بست دوم حلق
- (۳) بن بست اول حلق ✓
- (۴) شکاف دوم حلق

چکیده ی فصل ۱۶- گوش

- ✓ در رویان تقریبا ۲۲ روزه اولین نشانه های تکامل گوش به صورت ضخیم شدگی اکتودرم سطحی در دو سوی رومبنسفال یعنی پلاکود های گوش می مشخص می شود .
- ✓ به همه ی ساختمان های اپی تلیال که به این ترتیب تشکیل می شوند ، لابیرنت غشایی می گویند .
- ✓ در این حالت ارتباط این مجرا با بخش باقیمانده ساکول در مسیر باریکی به نام مجرای متحد کننده است .
- ✓ در هفته ی دهم این غضروفی ، حفره دار می شود و دو فضای دور لنفی (پری لنفاتیک) را به نام های اسکالا وستیبولی و اسکالا تمپانی ایجاد می کند .
- ✓ دیواره ی خارجی مجرای حلزونی توسط رباط مارپیچی به غضروف اطراف متصل می ماند ، در حالی که زاویه ی داخلی مجرای حلزونی به یک زائده دراز غضروفی به نام مودیلوس متصل است و تا حدودی توسط آن حمایت می شود .
- ✓ مجموعه سلول های حسی و غشای تکتوریال را اندام کرتی می نامند.
- ✓ در هفته ی ششم تکامل، مجاری نیم دایره ای به شکل بیرون زدگی های مسطحی از بخش اوتریکولی و زیکول شنوایی ظاهر می شوند.
- ✓ در اثر تغییر وضعیت بدن، تکانه هایی در سلول های حسی ستیخ و لکه ی شنوایی ایجاد می شود و توسط رشته های دهلیزی (وستیبولار) عصب هشتم جمجمه ای، به مغز برده می شود.
- ✓ بخش حلزونی با سلول های حسی اندام کرتی و بخش دهلیزی با سلول های حسی در ساکول، اوتریکول و کانال های نیم دایره ای ارتباط دارد.
- ✓ با رشد رویان درون مجرای حلزونی دو تیغه ی داخلی و خارجی ساخته می شود که سلول های مژه دار داخلی و خارجی را می سازند که همراه با غشای پوشاننده آن ها اندام کورتی را می سازند .
- ✓ حفره ی صماخی که از اندودرم منشا می گیرد از بن بست اول منشا می گیرد .
- ✓ استخوانچه های چکشی و سندان از قوس اول و رکابی از قوس دوم مشتق می شود .
- ✓ ماهیچه ی کشنده ی پرده ی صماخ (تنسور تیمپانی) از شاخه ی مندیبولار عصب سه قلو عصب می گیرد. به همین ترتیب ماهیچه ی رکابی که به استخوان رکابی متصل است، از عصب صورتی ، عصب می گیرد (عصب قوس دوم حلقی)
- ✓ مجرای شنوایی خارجی از بخش خلفی شکاف اول حلقی تشکیل می شود.

فصل ۱۷ : چشم

- وزیکول های بینابینی پس از بسته شدن لوله ی عصبی ساخته می شود .
- وزیکول بینایی فرورفتگی می یابد و جام بینایی دو جداره را تشکیل می دهد .
- اکتودرم سطحی که نهایتاً عدسی را می سازد به جام می پیوندد. بر اثر طول شدن آن ها وزیکول عدسی شکل می گیرد.
- لایه ی خارجی جام بینایی با داشتن گرانول های کوچک رنگدانه ای مشخص می شود که لایه ی رنگدانه ای شبکیه نام دارد .
- تکامل لایه ی داخلی (عصبی) جام بینایی پیچیده تر است $\frac{4}{5}$ خلفی آن که بخش اپتیک شبکیه نام دارد حاوی سلول هایی است که در کنار فضای درون شبکیه ای هستند و در اثر تمایز به عناصر گیرنده ی نور یعنی سلول های استوانه ای و مخروطی تبدیل می شوند .
- $\frac{1}{5}$ قدامی لایه ی داخلی که بخش کور شبکیه نام دارد ، فقط از یک لایه ی سلول تشکیل شده است.
- این بخش بعداً به دو قسمت تقسیم می شود :
- ۱. قسمتی که بخش عنبیه ای شبکیه نام دارد و مسئول تشکیل لایه ی داخلی عنبیه است .
- ۲. قسمتی که بخش مزگانای شبکیه است و در ساختن جسم مزگانای شرکت می کند .

عدسی

- کمی پس از تشکیل وزیکول عدسی سلول های دیواره ی خلفی شروع به طول شدن در جهت قدام می کنند و رشته های بلند را می سازند .
- تا انتهای هفته ی هفتم این رشته های عدسی اولیه به دیواره ی قدامی وزیکول عدسی می رسند .
- عضلات صاف عنبیه منشا اکتودرمی دارد .

قرنیه

- قرنیه از سه بخش زیر تشکیل شده است :
- ۱. لایه ی اپی تلیالی که از اکتودرم سطحی مشتق می شود .
- ۲. ماده ی اصلی یا استروما که با صلیبه در یک امتداد است .
- ۳. یک لایه ی اپی تلیالی که در مرز اتاق قدامی قرار دارد .
- اتاق قدامی چشم از حبابدار شدن مزودرم ایجاد می شود و عنبیه و قرنیه را می سازد.

ناهنجاری ها :

✓ عنبیه ی شکاف دار :

- هنگامی تشکیل می شود که شکاف کوروتید بسته نشود (در حالت طبیعی این شکاف در هفته ی هفتم بسته می شود)
- شکافی که ایجاد می شود معمولاً فقط بر روی عنبیه قرار دارد و کولوبومای عنبیه نامیده می شود .

✓ آب مروارید

- هنگامی رخ می دهد که عدسی در حین زندگی داخل رحمی کدر شده باشد .
- این ناهنجاری معمولاً منشا ژنتیکی دارد ولی از طرفی بچه های مادرانی که بین هفته های چهارم و هفتم بارداری دچار سرخجه شوند ، غالباً به کاتاراکت مبتلا می شوند .
- اگر ابتلای مادر پس از هفته ی هفتم بارداری باشد عدسی دیگر آسیبی نمی بیند اما به علت ناهنجاری های حلزون گوش معمولاً گوش کودک نابینا می شود .

✓ میکروفتالمی

- حالتی است که در آن چشم بیش از حد کوچک است و حجم کره ی چشم ممکن است به $\frac{2}{3}$ حجم طبیعی برسد .
- این حالت با سایر ناهنجاری های چشم نیز همراه است .
- میکروفتالمی غالباً در اثر عفونت های مادرزادی مثل عفونت با سایتومگالوویروس یا توکسوپلاسموزیس رخ می دهد .

✓ آلوپتالمی

- یعنی نبودن کره ی چشم
- این نقیصه معمولاً با ناهنجاری های شدید جمجمه ای همراه است .

آزمون

✓ جام بینایی از کجا مشتق می شود ؟

- (۱) تلانسفال
(۲) مزانسفال
(۳) دیانسفال ✓
(۴) رومبوسفال

منشا عدسی چشم کدام یک از موارد زیر است ؟

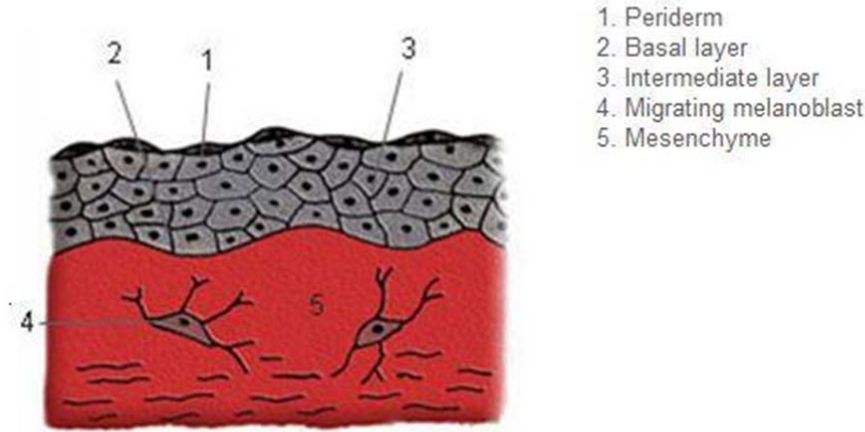
- (۱) اکتودرم سطحی ✓
(۲) ستیغ عصبی
(۳) مزودرم
(۴) دیانسفالون

چکیده ی فصل ۱۷ : چشم

- ✓ وزیکول های بینابینی پس از بسته شدن لوله ی عصبی ساخته می شود .
- ✓ لایه ی خارجی جام بینایی با داشتن گرانول های کوچک رنگدانه ای مشخص می شود که لایه ی رنگدانه ای شبکیه نام دارد .
- ✓ تکامل لایه ی داخلی (عصبی) جام بینایی پیچیده تر است $\frac{4}{5}$ خلفی آن که بخش اپتیک شبکیه نام دارد حاوی سلول هایی است که در کنار فضای درون شبکیه ای هستند و در اثر تمایز به عناصر گیرنده ی نور یعنی سلول های استوانه ای و مخروطی تبدیل می شوند .
- ✓ $\frac{1}{5}$ قدامی لایه ی داخلی که بخش کور شبکیه نام دارد ، فقط از یک لایه ی سلول تشکیل شده است.
- ✓ عضلات صاف عنبیه منشا اکتودرمی دارد .

فصل ۱۸ : دستگاه پوششی

✓ پوست دارای دو منشا است: (۱) لایه ی سطحی یا اپیدرم از تکامل اکتودرم سطحی پدید می آید و (۲) لایه ی عمقی یا درم از تکامل مزانشیم زیرین بوجود می آید.



ساختار پوست در یازده هفتگی

اپی درم

- ✓ در ابتدا با یک لایه ی منفرد از سلول های اکتودرمی پوشیده شده است.
- ✓ در آغاز ماه دوم این اپی تلیوم تقسیم می شود و لایه ای از سلول های مسطح یعنی پری درم یا اپی تریکیوم در سطح ایجاد می شود.
- ✓ سلول های پری درم عموماً در نیمه ی دوم زندگی داخل رحمی ریزش می شوند و در مایع آمنیوتیک یافت می شوند.
- ✓ در نهایت در ماه چهارم اپیدرم آرایش نهایی خودش را پیدا می کند و چهار لایه ی زیر در آن دیده می شود:
 ۱. لایه ی بازال که لایه ی زاینده نیز نامیده می شود و مسئول تولید سلول های جدید است
 - در این لایه بعداً فرورفتگی هایی ایجاد می شود که به عنوان مثال روی سطح پوست انگشتان به صورت اثر انگشت دیده می شود.
 ۲. لایه ی کلفت خار دار که شامل سلول های بزرگ و چند وجهی است که تونوفیبریل های ظریفی دارند.
 ۳. لایه ی دانه دار یا گرانولر که سلول های این لایه گرانول های کوچک کراتوهیالان دارند.
 ۴. لایه ی شاخی که سطح مقاوم و پوسته پوسته شونده اپیدرم را می سازد و از سلول های مرده ی پر از کراتین که به هم فشرده شده اند تشکیل شده است.
- ✓ سلول های پری درم معمولاً در نیمه ی دوم زندگی داخل رحمی ریزش می کنند و در مایع آمنیوتیک می توان آن ها را دید.
- ✓ در طی ۳ ماه اول تکامل ، سلول های ستیغ عصبی نیز به اپیدرم می رود. این سلول ها رنگدانه ی ملانین را می سازد که از طریق زائده های دندریتی می تواند به بقیه سلول های اپیدرم منتقل می شود.
- ✓ ملانوسیت ها پس از تولد باعث رنگدانه ی پوست می شوند.

درم

- ✓ درم از مزودرم جانبی و درماتوم سومیت ها مشتق می شود.
- ✓ در طی ماه های سوم و چهارم این بافت که کوریوم نامیده می شود.
- ✓ تعداد فراوانی از ساختمان های نامنظم پاپیلاری به نام پاپیلای درمی ایجاد می کند که به سمت بالا به سوی اپی درم کشیده می شوند.
- ✓ لایه ی عمقی تر درم که ساب کوریوم نامیده می شود حاوی مقادیر زیادی از بافت چربی است.
- ✓ ایکتیوز یعنی شاخی شدن بیش از حد پوست که مشخصه ی گروهی از ناهنجاری های ارثی است که معمولاً به روش اتوزومال مغلوب به ارث می رسند اما ممکن است وابسته به کروموزوم X هم باشند.
- ✓ در موارد شدید این حالت ، نوزاد شکل بسیار عجیب و غریبی پیدا می کند مثل جنین دلکی

مو

- ✓ جوانه ی مو در انتهای تحتانی به درون تو رفتگی پیدا می کند . این تو رفتگی پاپیلای مو نامیده می شود و به سرعت از مزودرمی که در آن عروق و پایانه های عصبی تکامل می یابند ، پر می شود .
- ✓ نخستین مویی که نمایان می شود ، موی لانوگو نام دارد . این مو در حوالی تولد دچار ریزش می شود و بعد ها موهای ضخیم تری که از فولیکول های جدید ایجاد می شود جای آن را می گیرند .

ناهنجاری های پراکندگی مو

- هیپرتریکوز (داشتن موی بیش از حد) به علت افزایش تشکیل فولیکول های مو ایجاد می شود . این حالت ممکن است فقط ناحیه ی خاصی از بدن را درگیر می کند (مثلا در ناحیه ی تحتانی کمری روی اسپینابیفیدای مخفی) و یا این که در تمام بدن پراکنده باشد .

آتريکيا يا نداشتن مادرزادی مو

- معمولا با ناهنجاری های سایر بافت های اکتودرمی مثل دندان ها و ناخن ها همراه است .

غدد شیری

- اولین علامت تشکیل غدد شیری به شکل یک ضخیم شدگی نواری شکل اپیدرم که خط شیری یا ستیخ شیری نام دارد ظاهر می شود .
- در رویان ۷ هفته ای ، این خط در هر طرف بدن از قاعده ی اندام فوقانی تا اندام تحتانی ادامه می یابد .
- بخش عمده ی خط شیری بلافاصله بعد از تشکیل از بین می رود اما بخش کوچکی از آن در ناحیه ی توراسیک باقی می ماند و مزانشیم زیر خودش نفوذ می کند . در این ناحیه ۱۶ تا ۲۴ شاخک تشکیل می دهد که هر کدام جوانه های کوچک و تو پری را می سازند .

ناهنجاری های غدد شیری

- پلی تلپا حالتی است که چند نوک پستان اضافی به علت باقی ماندن قسمتی هایی از خط شیری تشکیل شده اند .
- نوک پستان اضافی در هر نقطه ای از خط شیری اولیه ممکن است تشکیل شوند اما معمولا در ناحیه ی زیر بغلی دیده می شود .
- پستان های متعدد (پلی ماستیا) هنگامی دیده می شوند که باقیمانده ای از خط شیری ، یک پستان کامل تشکیل دهد .
- نوک پستان برگشته حالتی است که در آن مجاری شیری به حفره ی اپی تلیال اولیه ای باز می شوند که نتوانسته به بیرون برآمدگی پیدا کند .

آزمون

☑ لانوگو :

- (۱) چربی روی بدن نوزاد است
- (۲) موهای پشم مانند که در جنین می روید و بعد از تولد خواهد ریخت ✓
- (۳) یک ناهنجاری شایع است
- (۴) هیچ کدام

نکات مهم فصل دستگاه پوششی

- ✓ پوست دارای دو منشأ است : (۱) لایه ی سطحی یا اپیدرم از تکامل اکتودرم سطحی پدید می آید و (۲) لایه ی عمقی یا درم از تکامل مزانشیم زیرین بوجود می آید .
- ✓ نخستین مویی که نمایان می شود ، موی لانوگو نام دارد . این مو در حوالی تولد دچار ریزش می شود و بعد ها موهای ضخیم تری که از فولیکول های جدید ایجاد می شود جای آن را می گیرند .
- ✓ اولین علامت تشکیل غدد شیری به شکل یک ضخیم شدگی نواری شکل اپیدرم که خط شیری یا ستیخ شیری نام دارد ظاهر می شود .

فصل ۱۹ : دستگاه عصبی مرکزی

- ✓ سیستم عصبی از نظر آناتومی به دو بخش قابل تقسیم است :
- ۱. سیستم عصبی مرکزی
- ۲. سیستم عصبی محیطی
- ✓ سیستم عصبی مرکزی توده های از بافت عصبی محصور شده داخل محفظه ی استخوانی است که توسط غلاف های همبندی احاطه شده است و محافظت می گردد و شامل نخاع spinal cord و مغز (Encephalon) است که اولی داخل محفظه ی استخوانی ناشی از روی هم قرار گرفتن سوراخ های مهره ها به نام کانال مهره ای است و دومی در داخل محفظه ی استخوانی ناشی از بهم رسیدن استخوان ها تشکیل دهنده ی سر به نام جمجمه Cranium واقع شده است .
- ✓ مغز و نخاع توسط غلاف های همبندی به نام مننژ احاطه شده اند .
- ✓ سیستم عصبی محیطی رشته های عصبی خارج از جمجمه هستند که با توده های مرکزی مرتبط هستند نظیر رشته های عصبی مرتبط با نخاع که اعصاب نخاعی یا spinal nerve و شامل سی و یک جفت عصب هستند و رشته های عصبی مرتبط با مغز به نام اعصاب مغزی Cranial nerve و شامل دوازده زوج عصب هستند .
- ✓ البته در این بخش رشته ها و عقده های عصبی که ارتباط مستقیم با مغز و نخاع ندارند نیز وجود دارد .
- ✓ در ابتدای سومین هفته ی تکامل جنینی دستگاه عصبی مرکزی به صورت صفحه ای دمپایی شکل از اکتودرم ضخیم شده به نام صفحه ی عصبی ظاهر می شود .
- ✓ سه وزیکول مغزی ابتدایی عبارتند از : ۱- مغز قدامی یا پروزانسفال ۲- مغز میانی یا مزانسفال ۳- مغز خلفی یا رومانسفال
- ✓ در هفته ی ۵ ، فرورفتگی ای مغز قدامی را به دو بخش تالانسفال و دیانسفال تقسیم می کند .
- ✓ تالانسفال نیمکره های مغزی را می سازد و دیانسفال هیپوفیز ، اپی فیز ، تالاموس و بطن سوم را می سازد .
- ✓ مغز خلفی دو بخش می شود : متانسفال (پل و مخچه) و میلانسفال (بصل النخاع)
- ✓ حفره ی رومانسفال بطن چهارم و حفره ی دیانسفال بطن سوم نامیده ی شود . این دو بطن از طریق مجرای مزانسفال با هم ارتباط دارند . این مجرای بسیار باریک می شود و قنات سیلوپوس نام می گیرد . رابط بطن های طرفی (در نیمکره ها) سوراخ مونرو می باشد .
- ✓ نوروبلاست ها لایه های پوشاننده (خاکستری) و حاشیه ای (سفید) را می سازند .
- ✓ اعصاب محیطی توسط سلول های شوان میلین دار می شوند . در دستگاه عصبی مرکزی میلین توسط اولیگودندروسیت ها ساخته می شوند .
- ✓ سلول های نوروبلاست در قدام صفحات قاعده ای (حاوی سلول های شاخ حرکتی) و در خلف صفحات بالی (حاوی مناطق حسی) را می سازند .
- ✓ در مزانسفال دو جفت تکمه قدامی (بالایی) و خلفی (پایینی) ظاهر می شود که پایینی ها مربوط به شنوایی و بالایی ها مربوط به بینایی می باشند .
- ✓ هسته های قرمز و سیاه در قدام پایک های مغزی قرار دارند .

ناهنجاری های نقایص لوله ی عصبی

- بیشتر نقایص نخاع در اثر بسته شدن غیر طبیعی چین های عصبی در هفته های سوم و چهارم تکامل رخ می دهد .
- ۱. اسپینا بیفیدا یا مهره ی شکاف دار به شکافی در قوس های مهره ای گفته می شود که ممکن است نسج عصبی زیر خودش را دربرگیرند .
- ۲. اسپینا بیفیدای نهفته شکافی در قوس های مهره ای است که با پوست پوشیده است و معمولا بافت عصبی زیرین را در بر نمی کند .
- ۳. این ناهنجاری در ناحیه ی کمری - خاجی (L4-S1) دیده می شود و معمولا یک منطقه ی مو دار مشخصا در روی ناحیه ی مبتلا وجود دارد .
- ✓ علت این نقص جوش نخوردن قوس های مهره ای است و حدود ۱۰٪ از افرادی که از بقیه ی جهات طبیعی اند به این نقص مبتلا هستند .
- ۱. اسپینا بیفیدای کیستیک
- ✓ نقص شدید لوله ی عصبی است که در آن ، بافت عصبی همراه با پرده های مننژ و یا بدون آن از شکافی در قوس مهره ای و پوست بیرون می زند و یک ساک کیست مانند تشکیل می دهد .
- ✓ این نقص را می توان قبل از تولد با سونوگرافی و تعیین مقدار آلفا فیتوپروتئین در سرم مادر و مایع آمنیون تشخیص داد .
- ✓ مهره ها در هفته ی دوازدهم بارداری قابل تصویر برداری هستند و نقایص بسته شدن قوس مهره ای در این سن قابل شناسایی است .
- ✓ در بیشتر این موارد این ناهنجاری در ناحیه ی کمری - خاجی دیده می شود و باعث نارسایی عصبی می شود اما معمولا منجر به عقب افتادگی ذهنی نمی شود .
- ۲. اسپینا بیفیدا با مننگوسل به نقصی اطلاق می شود که در آن پرده های مننژ پر از مایع از شکاف بیرون می زنند .
- ۳. اسپینا بیفیدا با میلو مننگوسل حالتی است که بافت عصبی نیز در داخل ساک یافت شود .
- ۴. اسپینا بیفیدا با میلو شیزی یا راکی شیزی زمانی است که چین های عصبی اصلا برجسته نشوند و به صورت توده صافی از بافت عصبی باقی بمانند .
- ✓ هایپرترمی ، والپوریک اسید و استفاده بیش از حد ویتامین A و نیز تراژون های متعدد دیگر باعث نقص لوله های عصبی (NTD) می شوند .
- هیپوفیز
- ✓ از دو بخش تشکیل شده است : ۱- برجستگی اکتودرمی از سقف دهان اولیه که کیسه ی راتکه نامیده می شود . ۲- اینفندیولوم که از دیانسفال به پایین جدا می شود .
- ✓ بخش قدامی کیسه ی راتکه آدنوهیپوفیز یا هیپوفیز قدامی را می سازد و بخش خلفی کیسه هیپوفیز بینابینی را می سازد .
- ✓ اینفندیولوم بخش خلفی هیپوفیز (نوروهیپوفیز) و ساقه را می سازد که دارای نوروگلی های پیتوسیت می باشد .

- ✓ تلانسفال بالاترین وزیکول مغزی است و از دو بیرون زدگی جانبی یا نیمکره های مغزی و یک بخش میانی به نام لامینا ترمینالیس تشکیل می شود .
- ✓ با رشد مداوم نیمکره ها ، منطقه ی بین لب پیشانی و گیجگاهی در عمق می رود و لب اینسولا نامیده می شود.
- ✓ هیدروسفالی ناشی از تجمع مایع مغزی نخاعی در دستگاه بطنی و یا گاهی بین سخت شامه و مخ می باشد. در نوزادان علت شایع بسته شدن کانال سیلویوس است .

دستگاه عصبی سمپاتیک

- ✓ در هفته ی ۵ از سلول های ستیغ عصبی سینه ای منشا می گیرد . نوروبلاست ها شروع به ساخت عقده ها و اعصاب می نمایند . رشته های پیش عقده ای میلین دار هستند اما رشته های پس عقده ای بدون میلین هستند .

عده ی فوق کلیوی

- ✓ دو بخش دارد : ۱- قشر که مزودرمی است ۲- مدولا که اکتودرمی است و جزئی از دستگاه سمپاتیک (حاوی سلول های کرومافینی)

دستگاه پاراسمپاتیک

- ✓ در صورت نارسایی مهاجرت سلول های ستیغ عصبی به دیواره ی کولون این بخش فاقد عقده های پاراسمپاتیک می شود و ایجاد مگاکولون مادرزادی می کند .

نقایص جمجمه ای

- ✓ **هولوپروزنسفالی** به فقدان ساختار های خط وسط مغز و صورت گفته می شود .
- ✓ در موارد شدید بطن های جانبی به شکل یک وزیکول تلانسفالی واحد در می آیند ، دو چشم به هم جوش می خورند ، فقط یک حفره ی بینی تشکیل می شود و نقایص دیگری نیز در خط وسط صورت دیده می شوند .
- ✓ **هیدروسفالی** : با تجمع غیر طبیعی مایع مغزی - نخاعی در سیستم بطنی مشخص می شود و در اکثریت موارد هیدروسفالی نوزادان به علت انسداد قنات سیلویوس است .
- ✓ **ناهنجاری آرنولد کیاری**: به حرکت ساختمان های مخچه ای به سمت پایین و خروج آن ها از سوراخ استخوان پس سری (فورامن مگنوم) می گویند .
- ✓ این ناهنجاری تقریبا در همه ی مبتلایان به اسپینا بیفیدای کیستیک دیده می شود و معمولا با هیدروسفالی همراه است .
- ✓ **میکروسفالی** : به حالتی گفته می شود که قسمت فوقانی جمجمه کوچکتر از حد عادی باشد .
- ✓ عفونت توکسوپلاسمایی جنین باعث کلسیفیه شدن بافت مغز ، عقب افتادگی ذهنی ، هیدروسفالی یا میکروسفالی خواهد شد .

آزمون

- ☑ کدامیک از بخش های زیر مربوط به به مزانسفال است ؟

- | | |
|--------------------|----------------|
| ۱) سوراخ مونرو | ۳) بطن سوم |
| ۲) کانال سیلویوس ✓ | ۴) هیپوتالاموس |

- ☑ Ant .colliculus از کدامیک از قسمت های زیر بوجود می آید ؟

- ۱) متانسفال
- ۲) مزانسفال ✓
- ۳) میلین سفال
- ۴) دیانسفال

چکیده ی فصل ۱۹- دستگاه عصبی مرکزی

- در ابتدای سومین هفته ی تکامل جنینی دستگاه عصبی مرکزی به صورت صفحه ای دمپایی شکل از اکتودرم ضخیم شده به نام صفحه ی عصبی ظاهر می شود .
- سه وزیکول مغزی ابتدایی عبارتند از : ۱- مغز قدامی یا پروزنسفال ۲- مغز میانی یا مزانسفال ۳- مغز خلفی یا روبانسفال
- در هفته ی ۵ ، فرورفتگی ای مغز قدامی را به دو بخش تالانسفال و دیانسفال تقسیم می کند .
- تالانسفال نیمکره های مغزی را می سازد و دیانسفال هیپوفیز ، اپی فیز ، تالاموس و بطن سوم را می سازد .
- مغز خلفی دو بخش می شود : متانسفال (پل و مخچه) و میلانسفال (بصل النخاع)
- دستگاه عصبی سمپاتیک در هفته ی ۵ از سلول های ستیغ عصبی سینه ای منشا می گیرد

بافت شناسی مقدمات

فصل اول

مقدمه :

اعضاء : از تلفیق چند بافت ایجاد می شود (کلیه-عروق-غدد)

سیستم (دستگاه) : از تلفیق چند عضو (دستگاه تنفسی ، بینی ، حنجره ، نای ، ششها)

مراحل برای تهیه برش های چند میکرونی بافتی و مشاهده ای آن زیر میکروسکوپ نوری

۱. **fixation** : ماده ای است که بدین منظور بکار برده می شود باید خصوصیات زیر را داشته باشد:

- ✓ به سرعت در بافت نفوذ کرده و از تغییرات بعد از مرگ بافت جلوگیری کند.
- ✓ اجزای داخل سلول را سفت و غیر قابل حل و هر قدر کاملتر سفت نماید
- ✓ قدرت رنگ پذیری آنرا زیاد کند
- ✓ موجب از بین بردن میکروبهها و باکتری ها شود.

نکته : اتولیز Autolyse : اگر یک فیکساتیو خوب عمل نکند ← آنزیم های داخل سلولی روی پروتئین ها اثر و آن ها را تجزیه می کند ← تغییرات در سیتوپلاسم و هسته ایجاد می شود ← مجموعه اینها را اتولیز می گویند.

ثابت کننده ها:

- محلول بوئن Bouin's fluid : اسید پیکریک فرمالین + اسید استیک + آب
 - محلول های Helly's fluid : (فرمالین زنکر): فرمالین + دی کرومات پتاسیم کلر جیوه + آب
- *ساده ترین فیکساتیو : محلول ۱۰٪ فرمالین در نمک و محلول گلوکار آلدهید بافر شده مدت زمانی که بافت در یک فیکساتیو قرار می گیرد حدود ۱۲ ساعت است.

روند ثبت در میکروسکوپ الکترونی به روش دو گانه بافری گلوکار آلدهید و محلول تترواکسیداسمیوم است.

۲. بلوک گیری (Embedding) :

بافت را از محلول الکل با غلظت تصاعدی (الکل مطلق) عبور داده ← آب بافت گرفته می شود (دهیدراتاسیون) ← آنرا در پارافین قرار می دهیم ← الکل را توسط گزبل یا زایلین از بین می برند چون پارافین در الکل غیر قابل نفوذ است. (clearing) (شفاف سازی) ← بافت را در پارافین مذاب با درجه حرارت ۶۰-۵۶ قرار داده ← بافت سرد و آماده برش *برای مطالعه میکروسکوپ الکترونی به جای پارافین در قالب گیری از اپوکسی استفاده می کنیم.

۳. برش بافت یا sectioning :

- ✓ ضخامت بین ۱۰-۳ میکرون
- ✓ توسط میکروتوم برش داده می شود

نکته : برای برش با میکروسکوپ الکترونی از تیغه های الماسی یا شیشه ای استفاده می شود و برای برش بافت هایی که از جراحی فرستاده می شود ابتدا منجمد کرده سپس با تیغه برش می دهند .

۴. رنگ آمیزی staining :

- ✓ رایج ترین رنگ آمیزی ها H&E یا هماتوکسیلین اتوزین است.
- ✓ هماتوکسیلین ← بازی است - قسمت های اسیدی (بازوفیل) را رنگ می کند (مثل هسته)
- ✓ اتوزین ← اسیدی است - قسمت های بازی (اسیدوفیل) را رنگ می کند (مثل سیتوپلاسم)
- ✓ هسته ← بازوفیل است ← بنفش می شود.
- ✓ سیتوپلاسم ← اسیدوفیل است ← قرمز می شود

نکته: رنگ آمیزی در میکروسکوپ الکترونی با املاح سرب صورت می گیرد. (رسوبش بصورت الکترو لوسنت یا الکترو دانس و تصاویر سیاه و سفید ایجاد می شود).

۵. چسباندن (سوار کردن) Mounting

روی برشی که به لام چسبیده یک قطره چسب که ضریب شکست اش نزدیک به شیشه است قرار می دهیم ← لامل را روی آن قرار داده ← فشار می دهیم تا حباب های هوا خارج شود ← برش بافتی صاف گردد.

- اجزای Artefact : حبابهای هوا با اجزایی که جزو بافت نیست یا رنگ پاشیده شده که فقط بوسیله دست یا به صورت مصنوعی روی لام ایجاد شده است دیده می شود که به این اجزای Artefact می گویند.

نکته: در بافت ها، پروتئین های مختلفی وجود دارد. گاهی برای افتراق آنها از تلفیق رنگ های تری کروم مالوری ماسرن یا دوسه رنگ اسیدی را تلفیق می کنند و اجزای مختلف رنگ می گیرد.

- ✓ رنگ آمیزی وان گسین ← جهت مشخص کردن رشته های کلاژن ← قرمز می شوند ← عضلات واپی تیلوم ← زرد می شوند.
- ✓ رنگ آمیزی ارستئین ← جهت رشته های ارتجاعی یا الاستیک ← قهوه ای یا سیاه می شود
- ✓ رنگ آمیزی گیسما ولیشمن ← جهت گسترش های خونی
- ✓ برای تشخیص مواد شیمیایی از روش های هیستئو شیمیایی و سیتو شیمیایی استفاده می شود.

واکنش PAS (پریودیگ اسید ستف)

- ✓ جهت تشخیص گلیکوژن مولسی های اپی تلیال پلی ساکاریدی خنثی گلیکو پروتئین ها
- ✓ شاهد آن آنزیم های مربوطه است
- ✓ برای مطالعه RNA از میل ترکیبی زیاد آن با رنگ های بازی بعنوان مثال آبی تولونیدین و بلورو متیلین به شدت رنگ می گیرند و شاهد آن آنزیم ریبوکلاز است که رنگ RNA را از بین می برد

نکته: برای تشخیص لیپیدها با سوران IV و سوران سیاه که رنگ قرمز و سیاه را به چربی می دهد امکان تعیین مکان کلاسترول فسفولیپیدها و بیماری های متابولیکی که تجمع داخل سلولی انواع لیپید روی می دهد استفاده می شود.

- برای تشخیص DNA ← روش فولگن (توسط معرف شیف)

برای تشخیص گلیکولیپیدها ← کربوهیدراتهای سطحی سلول از اتصال آنها به لاکتین استفاده می کنند که پروتئین هایی از دانه های گیاهی اند که با پراکسیداز نشاندار می کنند.

* برای تشخیص AA روش ایمونو سیتوشیمی

* برای تشخیص مکان پروتئین ها: روش آنتی بادی فلوتورسان و ایمونوستیو شیمی

* جهت جدا سازی اجزای سلولی و مزالعه آنها ← از سانتریفیوژ افتراقی استفاده می شود (توسط نیروی گریز از مرکز)

اجزای میکروسکوپ نوری:

- عدسی مترامکننده (CONDENSER): نور را متمرکز ← ایجاد مخروطی از نور ← شیئی را روشن می کند
- عدسی شیئی (OBJECTIVE): تصویر را بزرگ کرده ← آنرا در جهت قطعه چشمی می اندازد
- قطعه چشمی (CGEPIECC): تصویر را بزرگ تر می کند بر روی شبکه، صفحه عکاسی، دوربین
- قدرت تمرکز: کوچکترین فاصله بین شیئی کوچک که در آن فاصله بصورت اشیایی مجزا قابل مشاهده می شود
- بالاترین قدرت تمایز میکروسکوپ نوری تقریباً ۰/۲ میکرومتر است
- به کیفیت عدسی شیئی آن وابسته است عدسی چشمی فقط تصویر را بزرگ می کند
- میکروسکوپ: فاز: یک سیستم عدسی دارد (اشیایی شفاف) سرعت نور تغییر می می کند
- میکروسکوپ نداخل افتراقی نومارسکی: یک تصویر ظاهر ۳ بعدی ایجاد می کند

مطالعه با میکروسکوپ با نور پلاتریزی:

- ✓ وقتی نور معمولی از درون یک فیلتر پولاریزه کننده (مانند یک پولاریزه) می گذرد ← ارتعاش در یک جهت
- ✓ اگر فیلتر دوم بالای فیلتر اول قرار داده شود که عمود باشند ← نوری از دستگاه عبور نمی کند
- ✓ اگر سولوز کلاژن میکروتوبوی و میکروفیلان ها بین دو فیلتر باشند ← بصورت ساختمان های روشنی در یک زمینه تیره دیده می شوند (بدلیل چرخش محور نور خارج شده از فیلتر پولاریزه کننده)

خاصیت انک و مضاعف (BIREFRINGENCE):

توانایی چرخاندن جهت ارتعاش نور پولاریزه

میکروسکوپ هم کانون:

* لایه های بسیار نازک یک سلول یا برش به دقت به کانون در آیند. (نور به DETECTOR)

اصول:

- بر خلاف میکروسکوپ نوری نمونه توسط پرتو بسیار کوچکی از نور روشن شود
- تصویر از یک روزنه کوچک می گذرد ← تصویر جلو یا پشت متوقف شده و درخشش مضر اشیای خارج از کانون از بین می رود
- عملکرد میکروسکوپ های هم کانون:
- نور پردازی توسط یک منبع لیزری تامین می شود
- چون این منبع یک نقطه ی بسیار کوچک است باید بر روی نمونه حرکت داده شود تا امکان مشاهده منطقه وسیعتری از نمونه فراهم شود.
- بخشی از نمونه که مورد بررسی قرار دارد باید توسط یک مولکول فلوتورسان نشاندار شود

- نور منعکس شده توسط نمونه برای تشکیل یک تصویر مورد استفاده قرار می گیرد
- نور منعکس شده توسط یک ابزار کشف کننده (رکتوم گرفته می شود)

میکروسکوپ فلورسان:

*توسط نور فرا بنفش و فیلتر * نور در بخش قابل رویت نوری قرار می گیرد

Acridine organe: با RNA, DNA ترکیب شده ← نمونه ای از ترکیبات فلورسان سبز مایل به زرد و مجموعه RNA-acridine organe یک نور نارنجی مایل به قرمز ساطع می کند.

میکروسکوپ الکترونی:

۱. میکروسکوپ الکترونی انتقالی: نخستین عدسی یک کندانسور است . که پرتو الکترونیهای روی برش متمرکز می کند

✓ قدرت تمایز بالا ← (nm) ۰/۱ - جزئیات تصویر با بزرگنمایی ۴۰۰۰۰۰ برابر دیده می شود

✓ اساس کار: پرتو الکترونها ← منحرف می شوند- الکترونها توسط گرم کردن تنگستن در خلاء آزاد می شوند. الکترونها جذب آند شده ← سرعت می گیرند - عدسی ها

میکروسکوپ الکترونی وارونه اند

✓ الکترون ← عدسی شیئی ← ایجاد تصویر ← روی صفحه فلورئسان ← ثبت می شود

✓ تصاویر ← سیاه و سفید - برش بافتنی نازک (nm) ۹۰-۴۰

۲. میکروسکوپ الکترونی اسکینینگ (scanning): ایجاد نماهای ۳ بعدی کاذب - پرتو الکترونی باریک برخلاف میکروسکوپ الکترونی انتقالی الکترون ها در میکروسکوپ الکترونی

اسکینینگ از درون نمونه عبور نمی کنند.

فصل دوم

سلول شناسی

سلولها :

✓ پروکاریوت : پلازما دارند فاقد پوشش هسته ای - فاقد هستیون

✓ یوکاریوت : بزرگتر- دارای هسته مشخص با پوشش هسته ای - دارای هستیون

✓ پروتوزوئها (تک یاخته ها) : آمیب ها - مستقل اعمال حیاتی انجام می دهند

متازوئرها (ارگانیسم های چند سلول) : سلولهای بصورت گروه هایی گرد هم می آیند و زندگی مشترک می کنند.

زیگوت ← تبدیل به پلاستومر ← انواع سلول فرد بالغ را بوجود می آورند.

پروتوپلاسم ← سیتوپلاسم + هسته (حاوی آب ، الکترولیت ها ، املاح ، ماکرومولکولها آلی مثل پروتئین ها پلی ساکارید ها ، لیپید ها و اسیدهای نوکلئیک)

ماتریکس سلولی : ستیوزل (حاوی micritrulecular همراه اجزاء محلول آن) ساختمان غشاء ← لیپو پروتئین یعنی لیپید + پروتئین + کمی کربو هیدرات

لیپیدهای غشاء : فسفولیپیدها + فسفو گلیسرید + اسفنگولیپید + کلسترول

فسفولیپیدها :

✓ سر قطبی Polarhead - حاوی گروه فسفات + آب دوست hydrophilic

✓ دنباله غیر قطبی nonpolar - در مرکز- آب گریز

نکته مهم : نمونه های آماده شده برای میکروسکوپ الکترونی اسمیوم در طرفین غشاء بیشتر از مرکز آن رسوب می کند و همین امر موجب سه لایه دیده شدن غشاء (۲ لایه تیره در طرفین و یک لایه روشن در وسط) با میکروسکوپ الکترونی می گردد.

نکته مهم :

میزان سیال بودن غشاء بستگی به میزان کلسترول آن دارد. هر چه میزان کلسترول بیشتر سیالیت غشاء بیشتر است زیرا فشردگی زنجیره های بلند فسفولیپید را در هم می شکند.

✓ برخی گلیکولیپیدها حاوی زنجیره های اولیگوساکارید اند که از سطح غشاء سلولی به سمت خارج امتداد دریافته و به عدم تقارن لیپید کمک می کند

✓ شکافت غشاء هنگامی روی می دهد که یک سلول به طریق انجماد (شکسته شود)

✓ شکافتگی غشاء در طول خط ضعیف که از دنباله های اسید های چرب فسفولیپید های غشایی تشکیل شده است روی می دهد. چرا که تنها پیوندهای ضعیف هیدروفوب

هستند که دو نیمه غشاء را در طول این خط متصل نگه می دارند.

پروتئین های غشاء :

بیش از ۵۰٪ وزن غشارا تشکیل می دهند.

حفظ شکل سلول در گویچه قرمز خون و فعالیت آنزیمی متعددی دارند.

پروتئین ها :

۱. محیطی periphera pro : در سطح غشاء • فعالیت آنزیمی • ارتباط سستس با غشاء دارند • از غشاء به سادگی جدا می شوند.

۲. سراسری یا داخلی یا پرده گذار integral pro=trans mem brane :

✓ پروتئین های سراسری یا انتگرال : در داخل لیپید ۲ لایه اند- سراسر ضخامت لیپید ۲ لایه سطحی و این حاصل واکنش هیدروفوب بین لیپیدها و اسید آمینه ی

غیر قطبی است که در پوست خارجی پروتئین های داخلی وجود دارد.

مواد محلول در آب قادر به عبور از لیپیدها ی ۲ لایه نیستند. (بعلت وجود ناحیه آب گریز در مرکز) عقیده براین است که پروتئین های سراسری بعنوان کانال هایی برای

مبادله مواد محلول در آب از قبل یونها عمل می کنند.

✓ پروتئین های داخل غشایی یک گذری یا چند گذری : یک چند یا غشاء از یک سو تا سوی دیگر دور می خورند.

نکته مهم : پروتئین ها هم مثل لیپیدها در سطح خود به کربوهیدراتهای غشاء که از نوع اولیگوساکارید می باشند، وصل می شوند که بصورت گلیکوپروتئین و گلیکولیپیدها دیده می شود. ترکیبات فوق دارای خاصیت آنتی ژنتیک و بعنوان رستپور گیرنده در سطح سلول عمل می کنند.

• تمام غشاهای سلولی نامتقارن هستند.

• مدل موزائیک سیال برای غشاء گفته شده

کلاهک capping : غشا سلول مثل دریایی از لیپید است که پروتئین ها مثل یخ هایی در سطح آن شناورند و بعلت سیال بودن غشاء پروتئین ها سراسری می توانند درون غشاء

بطوری محدود جابجا می شود.

✓ دستگاه گلژی تکمیل می شوند ودر کیسه هایی به سطح سلول منقل می شوند.

سیتم های انتقال غشاء :

۱. انتشار Diffusion :

- ✓ انتشار: مبادله مواد محلول در چربی آب و اکسیژن و CO2 تحت تاثیر شیب غلظت
- ✓ انتقال با واسطه یا انتشار تسهیل شده facilitated

۲. انتقال فعال active transport : انتقال الکترولیت ها و Ca, cl ,na,k با صرف انرژی و بر خلاف شیب غلظت با واسطه پروتئین سراسری

۳. اندوسیتوز : پنیوسیتوز - با واسطه سیتوز - فاگوسیتوز

- ✓ پنیوسیتوز : آشامیدن سلول - مایعالت به رستپورها غیر اختصاصی سطح سلول متصل ← غشاء فرو می رود ← و زیگون (پنیوزوم) ← به لیزوزوم پیوسته و تحت تاثیر آنزیم های آن تجزیه می شوند و یا بعنوان حاصل عمل می کنند و پس از طی بخش داخلی سلول و پیوسش به غشاء مقابل محتویات خود را از سلول عبور می دهند. عبور مواد از دیواره مویرگها (پنیوسیتوز) نمونه ی این روش است.

- ✓ آندوسیتوز با واسطه رستپور : اتصال ماده به رستپو اختصاصی انتقال برخی هورمونهای پروتئین لیپو پروتئین های . گلیکوپروتئین ها و بعضی ویروس ها از این طریق است.

غشاء در محل تجمع رستپورها فرورفته ← بوسیله پروتئین کلاترین پوشیده می شود. که چاله روکش تمام دارد غشاء همه ی آندوزوم ها محتوی پمپ های H+ است که با ATP به کار می افتد و محیط داخلی آنها را اسیدی می کنند. اسکلت سلولی + پروتئین های حرکتی ← مسئول حرکات و زیکولی است.

- ✓ فاگوسیتوز PHAGOCYTOSIS : غیر اختصاصی است و زیکولهای فاگوزوم آگزوسیتوز : غشاء سلولی دارای تراکم یالایی از بار کمغی است (بخش های فسفاتی فسفولیپید ها)

آگزوسیتوز به کمک شماره از پروتئین های ویژه با کمک CA+ انجام می شود و پدیده جوش خوردگی را آسان می کند.

LDL : غنی از کلسترول است. و زیکولهای پوشیده نشده با آندوزوما جوش می خورند. ← LDL به لیزوزوم ها منتقل می شود تا هضم شود

میتوکندری ها : مرکز مولد انرژی سلول اند انرژی شیمیایی نهفته در مواد آلی مختلف را به انرژی قابل استفاده سلول تبدیل کنند. ۵۰٪ انرژی میتوکندری بصورت پیوندهای فسفات پر انرژی در مولکولهای ATP ذخیره میگردند. ۵۰٪ بصورت گرما تلف می شود. تا دمای بدن را حفظ کند.

دیواره میتوکندری : دو غشایی که یک فضای بین غشایی را محدود می کنند.

تیغ ها : توسط واحدهای کروی که در تشکیل ATP شرکت می کنند پوشیده شده اند.

نکته مهم : کریستالهای مترشحه استروئید مانند سلولهای غدد فوق کلیوی و گناد لوله ای شکل هستند.

کریستال ها سطح داخلی میتوکندری ها را افزایش می دهند و آنزیم و اجزای دیگری که در فسفر یلاسیون اکسیداتیو سیستم های انتقال الکترون دخالت دارند روی این غشاها قرار دارند. سیستم تبدیل ATP به ADP در ساختمان های کروی شکلی است که توسط پایه های استوا نه ای به غشاء متصل هستند و ساختار ATP به خرج جریانی از پروتونها از میان این واحدهای کروی صورت می گیرد.

فضای محدود شده بوسیله غشاء درونی را ماتریکس میتوکندری می نامند.

ماتریکس : محتوی ماده ای یب شکلی است که سر شار از پروتئین DNA و گرانولها ریز و تراکم مملو از کلسیم منیزیوم , فسفات و ساختمانهای ایبوزوم مانند می باشد. حفظ غلظت CA++ در حد پایینی توسط میتوکندری انجام می شود. وقتی CA++ در سیتوزنل بالا باشد میتوکندری ها آنرا به داخل پمپ می کنند.

نکته مهم : آنزیم های مورد نیاز برای چرخه اسید سیتریک (VERBD) و بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب نیز درون فضای ماتریکس قرار دارد.

میتوکندری مرکز تنفس سلول چون در سیکل کربس O2 مصرف و CO2 تولید می شود.

DNA میتوکندری: حلقوی ست- مستقل از DNA سلولی قادر به همانند سازی با داشتن DNA ریبوزوم و اسیدهای ریبونوکائیک mRNA,+RNA,Rrna قسمتی از آنزیم های مورد نیازش را سنتز می کند.

بقیه پروتئین ها و آنزیم های میتوکندریال در سیتوپلاسم سنتز و وارد آن می شوند. منشاء میتوکندری ها یک سلول اجدادی پروکاریوتیک است که با روند درون همزیستی در یک سلول یوکاریوتیک میزبان سازگاری یافته اند.

نکته مهم : در مورد تبدیل انرژی در میتوکندری: انرژی مورد نیاز از سیستم انتقال الکترون موجود در غشای داخلی , بدست می آید.

Thermagenin pro : که در بافت چربی چند حجره ای است. مسیری (shunt) برای جریان بازگشتی پروتون ها ایجاد می کند. این جریان بازگشتی که موجب هدر رفتن انرژی بصورت گرما می شود. ATP تولید نمی کند.

بیماری های ناشی از کمبود میتوکندری:

- ✓ با اختلال عضلانی همراه اند-افتادگی پلک فوقانی-دشواری بلع- ضعف اندامها- انشی از جهش DNA

- ✓ توارث میتوکندری ها مادری است. زیرا میتوکندری های کمی از هسته اسپرم در سیتوپلاسم زیگوت باقی می ماند. در مورد نقائص DNA هسته ای توارث می تواند از هر یک از والدین یا از هر دو صورت بگیرد در این بیماری ها شکل میتوکندری ها تغییر می یابد.

ریبوزومها:

PRO+rRNA :

ریبوزوم ها با داشتن گروه فسفات همراه RNA به شدت بازوفیل اند. به همین دلیل در سلولهای فعال از نظر پروتئین سازی سیتوپلاسم یا حادقل نواحی غنی از ریبوزوم ها بازوفیل دیده می شوند.

نکته مهم: این گونه ن احی را در گذشته در سل.لهای غددی ارگاستوپلاسم در سلولهای عصبی و اجسام فسیل می نامیدند.

- ✓ ریبوزوم ها با رنگ بازی مثل متیلن بلو و تولوئیدین بلوبه شدت رنگ می گیرند
- ✓ در جریان سنتز پروتئین ، ریبوزوم های متعددی در حال ترجمه بصورت زنجیری مشاهده می گردند.که به پلی ریبوزوم یا پلی زوم موسومند.
- ✓ ریبوزوم های آزاد سنتز پروتئین هایی را عهده دار هستند که مصرف داخل سلولی دارند.
- ✓ ریبوزوم های چسبیده به شبکه آندوپلاسمی ، پروتئین هایی را سنتز می کنند که به خارج از سلول ترشح می شوند.مثل آنزیم های گوارشی و هورمونها

RER (شبکه آندوپلاسمی دانه دار)

پروتئین ریپوفورین II, در RER باعث چسبیدن زیر واحد بزرگ ریبوزوم به آن می شود.

عاملی که باعث می شود پلی ریبوزوم بصورت آزاد باقی مانده یا به خارج از سلول ترشح شوند حاوی کرون هایی است که پیپتید ویزه (SRP= SIGNAL RECEPTOR PARTICLE) به زیر واحد بزرگ ریبوزوم چسبیده و موجب چسبیدن آن به ریپوفورین غشا RER می گردد.

وظایف SER (شبکه آندوپلاسمی صاف):

1. متابولیسم لیپدها: سنتزتری گلسیرید ، کلسترول وهورمون های استروئیدی
 2. خنثی سازی سموم (Detoxification): از بین بردن خاصیت سمی مواد مختلف توسط آنزیم های متصل به غشاء و از طریق متیله کردن ، اکسیده کردن و افزودن یک ماده (conjugation) در سلولهای کبدی بسیار گسترده می باشد
 3. ذخیره کلسیم: در سلولهای عضله مخطط و قلبی ، SER به شکل شبکه سارکوپلاستیک است بعنوان منبع ذخیره کلسیم در درون سلول است که در پاسخ به تحریکات انقباضی ، خروج کلسیم از آن سبب شروع فرایند انقباض می شود.
- دستگاه گلژی:** دارای یک سطح محدب (CIS) و یک سطح معقر (TRANS) سطح محدب ← سطح سازنده (Forming face)
- در پروتئین های منتقل شده به دستگاههای گلژی تغییرات زیر به عمل می آیند.
- ✓ بریده شدن قطعات اضافی از مولکولهای اولیه (پروتئینها)
 - ✓ افزوده شدن مواد قندی
 - ✓ تغلیظ و بسته بندی

گرانولها بصورت محصور در غشاء از سطح معقر گلژی خارج می شوند.به همین دلیل سطح معقر گلژی را سطح ترشحي (secretory) نیز می نامند.

آنزیم های لیز و زومی: پروتئاز - گلیکوزیدا - نوکلئاز - فسفاتاز - فسفولیپاز - سولفاتاز ← همه در PH اسیدفعال هستند.

لیزوزم ها در RER که در ارتباط با گلژی است (GERL) ساخته می شوند

لیزوزوم های اولیه (Primarg): تازه ساخته شده

لیزوزوم ثانویه (secandarg): پس از پیوستن لیزوزوم اولیه به یک ماده ی فاگوستیه شده یا ارگانل فرسوده شده و شروع فعالیت گوارشی آنرالیزوزوم ثانویه می نامند.

دگر خواری (heterophagg): گوارش مواد خارجی وارده سلول توسط لیزوزوم

خودخواری (awtophagy): گوارش اجزاء فرسوده درون سلولی

جسم باقیمانده (Residual body): مواد غیر قابل هضم جمع شده در آن

اجسام مالتی وزیکولر (multive secular): وزیکولهای پنیوستیوزی + لیزوزوم های اولیه

نکته مهم: در سلولهای با عمر طولانی مانند سلولهای عضله قلبی -نورونها- سلولهای کبدی-اجسام باقی مانده در درون سلول انباشته شده و بصورت ذرات زرد مایل به قهوه ای دیده می شوند.که به آنها لیپوفوشین یا پیگمان سالخوردگی می گویند.

بیماری ذخیره ای یا انباشتگی (storage disease):

اگر لیزوزوم ها بعلت نقص ژنتیکی فاقد آنزیم لازم برای حذف مواد معین باشد آن مواد در داخل سلول تجمع یافته و باعث اختلال در عملکرد و سر انجام مرگ زود رس سلول می شوند. این شرایط به بیماری ذخیره ای موسوم است.

✓ در بیماریهای التهابی ← آنزیم لیزوزومی به بیرون سلول ریخته ← آسیب بافتی

✓ در جریان تجزیه استخوان توسط استئوکلاستها ، آنزیم های لیزوزومی به خارج از سلول ترشح و باعث تجزیه مواد آلی استخوان می گردد.

نکته مهم: پروتئاز عمدتاً بر روی پروتئین ها به صورت مولکولها منفرد عمل می کنند در حالی که لیزوزوم ها موادی را که بصورت دسته ای (توده) وارد سلول شده اند یا وزیکول ها و اندامک های کامل را هضم می کنند.

✓ در هراتهای جزء محوری یک جزء تنظیمی حاوی ATP ase وجود دارد که پروتئین هایی را که مولکولهای اوبیکتین به آن چسبیده اند مورد شناسایی قرار می دهند.

اوبیکتین ← پروتئین ها را در جهت تخریب هدف گیری می کند ← یک مولکول اوبیکتین به یک پماندلیزین

در پروتئین است که قرار است تجزیه شود اتصال می یابد ← سایر اوبیکتین ها به مولکول اول متصل می شوند ← توسط جزء تنظیمی شناسایی می شوند ← پروتئین توسط ATP ase با استفاده از انرژی حاصل از ATP پیچ خوردگی اش را از دست می دهد ← پروتئین به درون جزء محوری انتقال می یابد (جایی که پپتیدهای هر یک حدود aa8 دارند شکسته می شود). ← پپتیدها به سیتوزول منتقل ← مولکولهای اوبیکتین توسط اجزاء تنظیمی جهت استفاده محدود آزاد می شوند. نکته مهم: پراکسی زوم ها شبیه لیزوزوم ها اند که حاوی آنزیم های هیدروکسی اسیداکسیداز ، D-آمینو اسید اکسیداز و کاتالاز می باشند. دو آنزیم اولی در تولید پراکسید هیدروژن (H2O2) دخیلند.

- ✓ ۵۰٪ الکل اتیلیکی که از طریق خون کسی به مصرف می رسد و در پراکسی زومها کبد و کلیه به آلوتیداستیک تجزیه می شود.
- ✓ هر سه آنزیم هایی که در متابولیسم لیپید دخالت دارند در پراکسی زومها یافت می شود
- ✓ شایع ترین اختلال پراکسی زومی آندولکودسیروپی وابسته به کروموزوم X است. که ناشی از یک نقص در پروتئین غشایی داخلی است. این پروتئین در انتقال اسیدهای چرب با زنجیره ی بسیار بلند به درون پراکسی زومها جهت B-اکسیداسیون نقش دارد. تجمع این اسید های چرب در مایعات بدن موجب تخریب غلاف میلین در بافت عصبی و پیدایش نشانه های عصبی (نورولوژیک) گوناگون می شود کمبود آنزیم های پروکسی زومی موجب سندرم کشنده ی zellweger می شود. که با اختلال عضلانی شدید. ضایعات کبد و کلیه و برهم خوردن سازمان دستگاههای عصبی مرکزی و محیطی همراه است. بررسی با میکروسکوپ الکترومی نشانگر پروکسی زوم های خالی در سلولهای کبدی و کلیوی این بیماران

تیغه های حلقوی (Annulate lamellae):

برخی از سلولها در سیتوپلاسم خود حاوی ساختمانهایی مرکب از کیسه های پهن و منفذ دار می باشند که به موزات هم قرار گرفته اند. مشابه غشا اسکلت سلولی (the cgtoskeleton)

شامل: میکروتوبولها، فیلامانهای اکتین (فیکروفیلانها)، فیلامانهای واحد واسط { که باعث ایجاد حالت و شکل سلول می شوند و نقش مهمی در حرکت اندامکها و حرکت کل سلول نیز دارند.

میکروتوبولها: در مژک ها و تاژک ها و ماتریکس سیتوپلاسمی سلولهای یوکاریوت. تا ۲۰ تا ۲۵ نانومتر $\beta \alpha$ ← هترودایم ← میکروتوبول نکته مهم: سانتروزوم ، تاژک و مژه ، ساختار میکروتوبولی دارند.

توبولین بصورت هترودایم در یک مارپیچ سازمان یافته و در هر دو ر کامل مارپیچ ۱۳ واحد قرار گرفته اند. پلیمریزاسیون توبولین تحت کنترل غلظت Ca^{++} است.

میکروتوبولهای مژک ها ثابت و پایدارند در حالی که عمر میکروتوبولهای دوک میتوزی کوتاه است توبولین کلشی سین با اتصال به میکروتوبول از اضافه شدن توبولین بیشتر به انتهای + جلوگیری می کند. تاکسول (taxol) روند تشکیل میکروتوبولها ← آنها را مجتمع کرده ← بصورت ردیف های پارا کریستالی توبولین در می آورد.

کاربرد طبی: از کلشی سین (ضد میتوزی) ← متوقف کردن کروموزوم ها در متافاز و تهیه کاریوتیپ از وین بلاستین ، وین کریسین و تاکسول ← متوقف کردن تکثیر سلولی در توبولها در انتقال داخل سلولی اندامک ها و وزیکولها دخالت دارند ← انتقال آکسوپلاسمیک در نورون ها - ملانین در سلول های پیگمانی - کرکات کروموزوم ها در دوک میتوزی - انتقال وزیکول بین بخش های مختلف سلول

میکروتوبولها اساس ساختمانی سانتیریول ، جسم قاعده ای ، مژک و تاژک اند.

نکته مهم: هر سانتیریول از ۹ دسته ی ۳ تایی میکرو توبول تشکیل شده میکروتوبولها در یک دسته ی ۳ تایی یک دیواره مشترک دارند. یک سانتروزوم متشکل از یک جفت

سانتریول که توسط یک ماده یگرنولار احاطه شده است قرار دارد. در مرحله 5 انترفاز - هرسانتریول ها نند خود را می سازد. به نحوی که اکنون هر سانتروزوم دو جفت سانتیریول دارد.

سانتریول ← ۹ واحد ۳ تایی میکروتوبول + ۳ میکروتوبول در هسته

مژک ← ۹ واحد ۲ تایی

آکسونم ← ۲ میکروتوبول مرکزی + ۹ واحد دوتایی در اطراف

میکروتوبول A ← ۱۳ زیر واحد - میکروتوبول B ← در ۳-۲ هترودایم A مشترک است

در انسان اسپرمتوزوئید تنها سلولی است که تاژک دارد.

در آکسونم جفت های محیطی مجاور توسط پل های پروتئین بنام نکسین (nexin) به یکدیگر و توسط خارهای شعاعی (dynein) که فعالیت ATPase دارند خارج می شوند. **Basal body**: در قاعده مژک و تاژک است

نکته مهم: چندین موتاسیون در پروتئین های تاژک و مژک توصیف شده که مسئول ایجاد سندرم مژکهای بی حرکت کاتناژنز (IMMOTILE CILIA SYNDROME) هستند که نشانه های آن عبارت اند از: بی حرکتی اسپرمتوزوئیدها ، ناباوری در مردو عفونت های تنفسی مزمن بعلت فقدان عمل تمیز کنندگی مژک ها در جهات تنفسی در داخل سلولها میکروفیلامانها به شکل های ← بسیار مختلفی قرار دارند.

۱. در سلول عضلانی در ارتباط نزدیک بافیلامان میوزین ضخیم ← آرایش پارا کریستالی

۲. بصورت پوششی نازک زیر پلاسم سلیم به نام قشر سلول (cell cortex) فیلامانها در فعالیت های غشایی مانند آندوسیتوز و اگزوسیتوز و فعالیت های مهاجرتی سلول دخالت دارند.

۳. میکرو فیلامانها ارتباط با ارگانل های سیتوپلاسم و وزیکول و گرانولها دارند. فیلامانها در حرکت دادن و جابجا کردن اجزای سیتوپلاسمی (جریان سیتوپلاسمی) دخالت دارند.

۴. میکروفیلامانها با میوزین همراهند ← تشکیل حلقه کیسه ای رشته ای می دهند که تنگ شدن آن باعث تقسیم سلولهای میتوزی می شود

۵. در بسیاری از سلولها به نظر می رسد میکروفیلانها بصورت سازمان نیافته ای در سیتوپلاسم پخش شده اند
کراتین : ۲۰ پلی پپتیدی اند- در اپی تلیوم ها یافت می شوند. تنوع موجود و کراتین بخاطر نقش های مختلفی است که این پروتئین ها در اپی درم ناخن ها سم شاخ ها پرها ، پوسته ها و در دفاع مقابل خراشیدگی و از دست رفتن آب و گرما دارند
 فیلامان و یمنتین منشاء مزانشیمی دارند یک پروتئین منفرد است و ممکن است پادسمین یا پروتئین اسیدی فیبر یلی گلیال پلیمریزه شود
دسمین (skeleton) : در عضله صاف است و در صفحات Z عضله قلبی و اسکلتی وجود دارد.
 فیلامان گلیال یا پروتئین اسیدی فیبریلی گلیال آستروستیت ها هستند اما در نوروں عضله سلولهای مزانشیمی و اپی تلیوم یافت نمی شوند.
 نوروفیلانها ← از ۲ پلی پپتید با وزن مولکولهای بالا تشکیل شده اند(پروتئین های فیلامانی حد واسط اند). حضور یک نوع مشخص از فیلامان حد واسط در تومورها می تواند مشخص کند کدام سلول خاستگاه تومور است. رسوب مواد رنگی - پیگمانها ساخته می شوند توسط سلول ← در ملانولیت پوست و یا خارج بدن بیابند ← کاروتن لیپوفوشین ← پیگمان فراوانی است - قهوه ای مایل به زرد در نوروں - عضله قلب است مقدارش باسن افزایش می یابد گرانهلهاپیش از لیزوزوم ثانیه مشتق می شود. نماینگر رسوبات غیر قابل هضم اند.

پیگمان ملانین ← بسیار فراوان - در اپی درم و لایه پیگمانی - شبکیه - بصورت گرانونل غشاء دار متراکم و داخل سلولی یافت می شود.

✓ سیتوپلاسم ← مایع رویی نهایی حاصل از سانتریفیوژ سیتوزول است :

✓ حرکات داخل سلولی ارگانها را هماهنگ می کند

✓ توجیه گرویسکوزیته سیتوپلاسم است

✓ محتوی هزاران آنزیم

✓ تشکیلات لازم برای ساخت پروتئین ها در اینجاست

باکتری هایی که هیالدرئوئید از (آنزیمی که اسیدها لورونیک و بقیه ی گلیکوزآمینو گلیکان ها را تجزیه می کند) تولید می کند. قدرت تهاجمی زیادی دارند(چون چسبندگی ماده زمینه ای بافت همبند را کاهش می دهند).

بر خلاف پروتئوگلیکان، پروتئین بخش اصلی و غالب گلیکو پروتئین ها است. زنجیره های پلی ساکاریدی خطی متشکل از دی ساکاریدهای تکرار شونده ی محتوی هگزوز آمین ها در ساختمان آنها شرکت ندارند. در عوض کربوهیدرات های موجود در ساختمان آنها اغلب شاهد دارند.

نکته مهم: گلیکو پروتئین ها یکی از ترکیبات ماتریکس بافت همبند اند که باعث اتصال سلول به سبتر و سوسبترای خود می شوند.

فیبرویکتین گلیکو پروتئین است- لامی نین گلیکو پروتئین بزرگی است که در اتصال سلول های اپی تلیال به لایه قاعده ای که یک ساختمان غنی از لامنین است شرکت دارد.

نکته مهم: لامی نین ، از سه پلی پپتیدی که به فرم صلیب هستند تشکیل شده است انتگرین بصورت پیوند حلال غشایی است. و با تمایل نسبتا پایینی به لیگاندهای خویش در

ماتریکس خارج سلول متصل می شوند. وبه سلولها اجازه ی شناسایی شان را می دهند. بات اکتین واکنش پیدا می کنند. که توسط چند پروتئین داخل سلولی پاکسیلین (PAXILIN

) و نیکولین (vinculin) و تالین (talin) میانجی گری می شود. کنش های متقابل ماتریکس خارج سلول و اسکلت سلولی که انتگرین ها واسطه آنها هستند در هر جهت عمل می

کنند و نقش مهمی در جهت دهی (هدایت) سلول ها و ماتریکس خارج سلولی هر دو در بافت ها دارند.

کاربرد طبی: برش هایی که فیبرونکتین شان غیر فعال شده در خلال مراحل اولیه رویان زایی می میرند اهمیت فیبرونکتین را نشان می دهد.

فصل سوم

هسته سلول:

هسته به صورت یک ساختمان گرد یا دراز در مرکز سلول قرار گرفته است. اجزای اصلی آن شامل پوشش هسته ای (nucleav envelope) کروماتین هستک (uncleous) ماتریکس هسته ای است اندازه خصوصیات مورفولوژیک هسته ها در یک بافت خاص مشابه هستند اما در سلولهای سرطانی هسته ها دارای شکلی نامنظم اندازه متغیر و الگوهای نامعمول آیتپیک کروماتین هستند.

پوشش هسته ای:

هسته توسط دو غشای واحد موازی از هم جدا شده اند فضای بین این دو غشاء (۴۰-۷۰ nm) حفره دور هسته ای (perinuclear cisterna) نامیده می شود این دو غشاء و فضای بین آنها پوشش هسته ای است. این لایه از سه پروتئین اصلی به نام لامینه های A,B,C تشکیل شده است. در سلولهایی که در حال تقسیم نیستند، کروموزوم ها با لایه فیبری مرتبط و همراه هستند.

پوشش هسته ای ← یک جفت غشاء+ حفره دور هسته ای

پولی ریبوزوم ها به غشاء خارجی متصل هستند پوشش هسته ای بخشی از شبکه آندو پلاسمیک است. پروتئین هایی که در پولی ریبوزوم ها ساخته شده و به پوشش هسته ای متصل هستند به طور موقت در حفرات دور هسته ای تفکیک می شوند منافذ هسته ای شکاف هایی بین غشاهای خارج و داخل هسته ای است. این منافذ باز نیستند بلکه یک مجموعه منفذی مثبت وجهی متشکل از ۱۰۰ پروتئین هستند. تبادل مواد میان هسته و سیتوپلاسم فقط از طریق منافذ هسته ای صورت می گیرد (nuclear pores) یون ها و مولکولها بیا قطر حداکثر ۹ نانومتر آزادانه و بدون صرف انرژی از این منافذ عبور می کنند. امل مولکولهای بزرگتر از ۹ نانومتر از طریق یک روند فعال که توسط گیرنده ها میانجی گری می شود. انتقال می یابند انرژی آن از آدنوزین تری فسفات (ATP) حاصل می شود. نخست پروتئین های دارای یک یا چند موقعیت سیگنال هسته ای به پروتئین های سیتوپلاسمی خاص اتصال می یابند. و مجموعه ای تشکیل می دهند که به طور گذار بودن صرف انرژی به کمپلکس منفذ هسته ای متصل می شود. در مرحله دوم پروتئین های دارای موقعیت سیگنال هسته ای با استفاده از انرژی حاصل از ATP به هسته انتقال می یابند و پروتئین سیتوزولی در سیتوپلاسم باقی می ماند.

کروماتین:

دو نوع کروماتین وجود دارد هترو کروماتین و یو کروماتین

یو کروماتین بخش کمتر پیچ خورده ای کروموزوم هاست.

کروماتین از رشته های مارپیچ DNA که با پروتئین های بازی (هیستون ها) متصل هستند تشکیل شده است. با واحدهای ساختمانی آن نوکلئوزوم می باشد. دارای محوری متشکل از ۴ نوع هیستون است. ۲ کپی از هر یک هیستون های H2A, H2B, H3, H4 که در اطراف آنها ۱۶۶ جفت باز DNA قرار دارند. ارتباط بین نوکلئوزوم های مجاور توسط یک قطعه ۴۸ بازی بر قرار می شود. که نوع دیگری از هیستون (H1 یا H5) به این DNA متصل می باشد. این طرز سازمان بندی کروماتین دانه های تسج یا مهره های یک رشته (beads-on-a-string) خوانده می شود.

فیبر ۳۰ نانومتری کروماتینی است که در آن نوکلئوزوم ها به دور یک محور پیچیده اند. که در هر دور آن ۶ نوکلئوزوم قرار دارد. در زمان متراکم شدن کروماتین به صورت کروموزوم در طی میتوز یا میوز درجات بالاتری از پیچ خوردگی یافت می شود.

کروماتین هسته راهنمایی برای فعالیت سلولی محسوب می شود سلولهایی که هسته ها ایشان روشن هستند. فعال تر می باشند. در هسته های روشن (که توده های هترو کروماتین اندکی دارند. و یو کروماتین بیشتری دارند).

سطح DNA بیشتری برای نسخه برداری اطلاعات ژنتیکی وجود دارد.

کاربرد طبی:

مطالعه کروماتین حبسی، جنسیت ژنتیکی را در بیماری که اندام های جنس خارجی آنها اجازه تشخیص هویت جنسی را نمی دهد آشکار می کند مانند هرmafroیسم

کروماتین جنسی به مطالعه ناهنجاری های دیگری که در کروموزوم های جنسی روی می دهند کمک میکند مانند: } سندرم کلاین فلتر ← اختلالات بیضه، آروسپرمی ← فقدان

اسپرماتوزوئید

تعداد خصوصیات کروموزوم های یک فرد (کاربوتیپ) اختلالات کروموزومی را در تومورها لوسمی ها و بیماریهای ژنتیکی نشان می دهد. ارائه تکنیک هایی که قسمت هایی مختلفی از کروموزوم را به صورت نوارهای عرضی و با رنگ پذیری های دمخلف آشکار می کنند. باعث شناسایی دقیق تر یک یک کروموزوم ها می شود. این روش ها عبارتند از رنگ های فلوئورسان با رنگ آمیزی خون (Giemsa) روش دورگه سازی درجا

هستک:

هستک با قطر حداکثر ۱ میکرومتر و سرشار از r.RNA و پروتئین است. هستک هنگام رنگ آمیزی با هماتوکسین و آنوزین معمولاً بازوفیل است. قسمت های مختلف هستک عبارتند از:

۱. یک یا چند ناحیه کم رنگ محتوی DNA سازمان دهنده ی هستک شامل سکانس های بازی هستند Rrna ها را کم می کنند. که در ژم انسان ۵ جفت کروموزوم هستند.

۲. بخش رشته ای یا parsfibrosa: به صورت رشته های ریبونوکلئوئید پروتئینی متراکم

۳. بخش دانه ای شامل ریبوزوم های در حال بلوغ

کاربرد طبی:

هستک های بزرگ در سلولهای رویانی در حال تکثیر در سلول های پروتئین ساز و در تومورهای یدخیمی که رشد سریع دارند. دیده می شوند در تقسیم میتوز در طی پروفاز هستک ازبین می رود اما تلوفاز دوباره ایجاد می شود. ماتریکس هسته ای در فضای بین هستک ها و کروماتین وجود دارد و ار پروتئین ها متابولیتها و یون ها تشکیل شده است. زمانیکه اسیدهای نوکلئیک و سایر اجزای محلول از ماتریکس هسته خارج شوند. اسکلت هسته ای به جا می ماند. که احتمالا در تشکیل یک پایه پروتئینی که قوس های DNA به آن متصل هستند شرکت دارد.

فصل چهارم

بافت پوششی

بافت های بدن:

۱. پوششی
۲. هم بندی یا پیوندی ← غضروفی استخوانی , خونی (بافته های هم بندی تخصص یافته)
۳. عضلانی
۴. عصبی

لایه پوشاننده سطوح خارجی و داخلی بدن را بافت پوششی (اپی تلیوم) می نامند. وظیفه این بافت حفاظت جذب و ترشح می باشد. براساس تعداد لایه های سلولی تشکیل دهنده آنها به دو نوع ساده و مطابق تقسیم می شوند. بافت پوششی ساده از یک ردیف سلول پوششی تشکیل شده و به سه دسته تقسیم می شود :

۱. سنگفرشی
۲. معکبی
۳. منشوری یا استوانه ای

بافت پوششی سنگفرشی ساده: از سلولهای پهن و این سلولها بصورت دوکی و خوابیده است که در کیسه های هوایی ریه و دیواره کپسول بومن کلیه دیده می شود. پوشش داخلی رگ های خونی و پرده های سروزی از نوع سنگفرشی ساده است.

رگ های خونی ← «دوتلیوم» ← از لایه مزودرم جنینی منشاء می گیرد
 پرده های سروزی ← مزوتلیوم ← از لایه مزودرم جنینی منشاء می گیرد
 سایر اپی تلیوم ها (از اندودرم و اکتودرم جنینی منشاء می گیرد).

بافت پوششی معکبی ساده: از سلولهای مکعبی یا هسته گرد و مرکز ی تشکیل شده است. مجاری غدد ترشچی از این نوع سلول تشکیل شده است

بافت پوششی منشوری یا استوانه ای: از سلولهای بلند استوانه ای یا منشوری با هسته دوکی و قائم و عمود بر قاعده سلول تشکیل شده دیواره معده و روده ها از این نوع هستند.

بافت پوششی مطبق: از چند ردیف سلول که به صورت طبقه- طبقه روی هم قرار گرفتند. براساس شکل سلول های سطحی به سه دسته سنگفرشی مطبق , معکبی مطبق و استوانه ای مطبق تقسیم می شود.

✓ **سنگفرشی مطبق :** سلول های سطحی آن از نوع سنگفرشی و پهن و بقیه سلولها از نوع چند وجهی و عمیق ترین لایه از نوع استوانه ای بلند یا کوتاه است. نام دیگر آن طبقه قاعده ای بازال است. در پوست سطحی ترین لایه ها از نوع سلول های شاخی است که آن را سنگفرشی مطبقشاخی می نامند. پوشش مری و واژن ← سنگفرشی مطبق غیر شاخی

✓ **معکبی مطبق:** از دو یا چند ردیف سلول مکعبی تشکیل شده مجازی دفعی بزرگ در غدد مترشحه از این نوع هستند

✓ **استوانه ای مطبق :** سلولهای آن از نوع چند وجهی و معکبی و سلولهای سطحی آن منشوری اند. گوشه ملتحة, پوشش اپی گلوت , پوشش کام نرم در سطح رو به حفره بینی از نوع مزکدار و مجاری دفعی بزرگ در برخی غدد از این نوع سلول هستند.

بافت پوششی مطبق کاذب: در این نوع اپی تلیوم فقط یک ردیف سلول بر روی غشاء پایه قرار می گیرد ولی به علت کوتاه و بلند بودن سلولها هسته ها در سطوح مختلف دیده شده و. به نظر می رسد که اپی تلیوم از چند ردیف سلول تشکیل شده است. این سلول در مجاری تنفسی به صورت مزکدار دیده می شود.

بافت پوششی متغیر: این سلول فقط در مجاری ادراری دیده می شود تعداد لایه ها و شکل سلول های سطحی آن در حالت کشش و استراحت متفاوت دیده می شود. در مثانه خالی ۴ تا ۵ ردیف سلول و در مثانه پر ۲ تا ۳ ردیف سلول می باشد.

تغییرات بافت پوششی : تحت برخی شرایط یک نوع بافت پوششی ممکن است به نوع دیگر تغییر یابد که آن را متاپلازی می نامند. مثلا بافت پوششی مطبق کاذب مزکدار تنفسی در افراد سیگاری به سنگفرشی مطبق تبدیل می شود. که قابل برگشت است (۲).

دیسپلازی: تکثیر غیر طبیعی ولی کنترل شده با دفت پوششی است که می تواند مقدمه سرطان باشد.

میکروویلی ها: زوائد بسیار ریزی هستند به منظور افزایش سطح سلولها مختلف برای جذب بیشتر در پوشش روده ای باریک و لو له های پروگزیمال کلیه که وظیفه جذبی دارند زیاد هستند سطح میکروویلی بوسیله لایه ای از گلیکوپروتئین به نام روکش سلولی یا glycocalya پوشیده شده در اپی تلیوم روده به حاشیه مخطط و در لوله های کلیوی به حاشیه مساکی معروفند.

مژه ها: از نظر تعداد کمتر از میکروویلی ها ولی از لحاظ اندازه باندتر از آن هستند. حرکت موج مانند آنها در مجاری تنفسی باعث رانده شدن ذرات گرد و غبار به بیرون و در لوله های رحم باعث انتقال تخم به طرف به طرف رحم می گردد.

آکسونوم (axoneme): در هر مژه ۹ سری میکروتوبول دوتایی در محیط و یک زوج میکروتوبول منفرد در مرکز دیده می شود. هر دو تایی بوسیله پروتئین نکسین (nexin) با دوتایی مجاور خود ارتباط دارد. یکی از اختلالات مژه ها عدم تحرک آنهاست که در اثر نقص ژنتیکی و نبود خاصیت ATPase در پروتئین های نئین بروز می کند و باعث نازایی و عفونت های شدید تنفسی می شود.

انواع اتصالات بین سلولی

اتصال محکم Tight junction: غشاء سلول های مجاور چندین خط نواری به هم چسبیده و فضای بین سلولی را مسدود کرده اند. به همین دلیل آن را اتصال کمر بند اسنادی می نامند. غشا های مجاور را هم یکی شده و نمای ۵ لایه ای ایجاد می کنند. عمل اصلی این اتصال ایجاد چسبندگی بین سلولهای اپی تلیال است به نحوی که عبور مواد بین سلولهای اپی تلیال (مسیر پاراسولر) را در هر دو جهت حرکت کند. این اتصال در سلولهای روده به عنوان سدی برای جلوگیری از عبور مواد به فضای بین سلولی عمل می کند علاوه بر نقش اسنادی در ناحیه راسی سلول ها یک اتصال فیزیکی محکمی ایجاد می کند.

اتصال کمر بندی (zonule adleres): این اتصال بعد از اتصال محکم در ناحیه ی راسی سلولهای پوششی است. بصورت کمر بندی است که از ضخیم شدگی غشاحاصل شده است. دو غشاء مجاور ۲۰-۱۵ نانومتر از هم فاصله دارند و به سطح سیتوپلاسمی غشاء ضخیم شده فیلامنت های نازکی چسبیده اند که از آکتین فیلامان های حد واسط و اسپکتین تشکیل شده اند.

دسموزوم یا پلاک اتصالی (Desmosome of Macula adleres): در این اتصال غشای پلاک ضخیمی در آمده است ضخامت آن به خاطر لایه ای متراکم در سطح سیتوپلاسمی آن می باشد که فیلامنت های حد واسط (تونوفیلامنت ها) نیز به آن چسبیده اند. فاصله بین غشاء دو سلول مجاور ۲۰-۱۵ نانومتر حاوی فیلامنت های ظریفی است که مانند پلی بین دو سلول قرار می گیرند. به همین دلیل این نوع اتصال را اتصال پلی نیز نامیده اند. در این پلی یا پلاک اتصالی (attachment plaque) حداقل ۱۲ پروتئین شرکت می کنند. سلولهای غیر اپی تلیال فیلامانهای حد واسط متصل به دسموزوم هانه از کراتین بلکه از پروتئین های دیگر مانند دسیمین یا ویمنتین ساخته شده اند. پروتئین های خانواده cadherin در چسبندگی دسموزوم ها شرکت می کنند. این چسبندگی در لوله آزمایش توسط برداشتن Ca^{++} از بین می رود.

اتصال دسموزومی در راس و بطور پراکنده در سطح سلول نیز دیده می شود. همی دسموزوم (نیمه دسموزوم) باعث چسبندگی سلول به غشاء پایه می شود. در دسموزوم ها پلاک ها از انتگرین ها ساخته شده اند.

نکته مهم: مواد اخیر خانواده ای از پروتئین های خلال غشایی هستند که محل های گیرنده برای ماکرومولکولهای خارج سلولی لامینین و کلاژن نوع IV می باشند.

اتصال سوراخ دار (Gap junction = N exus): در این اتصال ۶ واحد پروتئینی طوری کنار هم قرار می گیرند که یک کانال ۱/۵ نانومتری و هیدروفیل در مرکز آنها ایجاد می گردد. در غشا هایی که در مجاورت هم اند، این ساختمان ها طوری در امتداد هم اند که یک کانال ارتباطی بین دو سلول مجاور ایجاد می کنند. هر یک از این مجموعه های مرتبط کننده ی دو سلول را کانکسون (پیوند دهنده) می نامند. که مبادله ی یون ها - مولکولهای ریزو اطلاعات بین سلولهای مجاور را ممکن می کنند. Gap junction دارای مقاومت الکتریکی کمتری نسبت به سایر قسمت های غشا است و امواج تحریکی به سادگی از آن عبور می کند.

نکته مهم: هورمون ها GMP, AMP حلقوی و یونها می توانند از خلال اتصالات شکافدار بگذرد. و موجب می شوند سلولها در بافت های مختلف بجای واحدهای مستقل بصورت هماهنگ عمل کنند. Gap Junction می تواند سرعت بین مولکولهایی که قبلا از هم جدا بوده اند ایجاد شود. مهر کننده های متابولیک بخصوص آنها یی که روند فسفر یلاسیون اکسیداتیو را مها می کنند. می توانند تشکیل اتصال را مهار کرده و یا آنها یی را که از قبل وجود نداشته اند. میان ببرند اما به هر حال در غیاب ساخت پروتئین اتصالات جدا می توانند تشکیل شوند. در این مورد کونکسون از زیر واحدهایی ایجاد می شود که بصورت منتشر در غشای پلاسمایی وجود دارند.

نکته مهم: اتصال سوراخدار نه تنها در سلولهای پوششی بلکه بین سلولهای عضله ی قلب عضله ی صاف. و سلولهای استخوانی نیز دیده می شود. (ونیز استتوسیت ها)

با توجه به فراوانی Gap Junction در سلولهای جنینی این اتصال در رشد تمایز سلولها نقش دارند.

سؤال: نوع اتصالات سلولهای میو اپی تلیال با سلولهای اطراف از چه نوع است؟ دسموزوم و شکافدار

اتصالات بین سلولی:

۱. چسبندگی adhering (مثل نواحی چسبندگی دسموزوم ها و نیمه دسموزوم ها)

۲. غیر قابل نفوذ impermeable (نواحی اسنادی)

۳. ارتباطی cimmunicating (اتصال شکافدار)

نکته مهم: تیغه پایه بطور عمده از کلاژن نوع IV (۴) گلیکو پروتئین بنام لامی نین و انتاکتین (ENTACTIN) و پروتئوگلیکانی بنام هیپران سولفات به نام PERLECAM تشکیل شده است که بوسیله سلول پوششی مربوط سنتز می شود.

در مواردی که تیغه پایه دو سلول مجاور در کنار هم اند تیغه پایه دارای یک لایه تیره ضخیم در وسط و دولایه روشن در طرفین آن است (مثلا در کلیه و ریه) تیغه پایه علاوه بر سطح قاعده ای سلولهای پوششی و اندوتلیال در اطراف سلولهای عضلانی شوان و چربی نیز دیده می شود توسط سلولهای مربوطه سنتز می شود.

غشاء پایه = تیغه پایه + الیاف اتیکولرژین آن

نکته مهم: لایه قاعده ای توسط فیبرین لنگری متشکل از کلاژن تیپ VII به بافت های همبند زیرین متصل می شود.

نکته مهم: واژه غشاء پایه (BASEMENT MEMBRANE) اشاره به یک لایه قابل رنگ آمیری با PAS دارد. و در زیر اپی تلیومها در گلوومرولهای کلیه و آلوئولهای ریه قرار دارد.

غشاء پایه = دو غشاء قاعده ای یا یک غشاء قاعده ای + غشای شبکه ای

بافت پوششی اصولاً بدون عروق اندوتغذیه آنها از طریق انتشارات است (رگ خونی)
رگ خونی ← غشاء پایه ← مواد غذایی با انتشار ← عبور از غشاء پایه سلولهای پوششی

نکته مهم: غشاء پایه در تغذیه سلولهای پوششی دخیل اند

در اکثر بافت های پوششی شاخه انتهایی اعصاب حسی پس از عبور از غشاء پایه به حد فاصل سلولهای پوششی نفوذ می کند.

در بالا سلولهای پوششی اند زیرش غشاء پایه (تیغه پایه + الیاف رتیکولر) زیر آن بافت همبند است.

مخاط یا پرده های مخاطی: اپی تلیوم پوشاننده لوله های گوارشی تنفسی و اداری تناسلس همراه با آستر یا بافت همبند زیرین خود.

نکته مهم: اتصال نیمه دسموز (Hemide smosome) سلولهای اپی تلیال را به غشا پایه متصل می کند.

بافت پوششی غده ای (Glanular epithelium):

در مراحل جنینی ← سلولهای طبقه بازال تکثیر یافته ← بصورت جوانه ای به بافت مزانشیم زیرین خود نفوذ ← قسمت انتهایی آن پس از مستع شدن ناحیه مترشحه را بوجود می آورد

سلولهای جامی (gobletcells) بهترین نمونه غدد تک سلولی اگزوکرین می باشند که در دیواره لوله های گوارشی و مجاری تنفسی به زیادی یافت می شود.

APUD ← در دیواره لوله های گوارشی اندو ترشحات آنها وارد خون می گردد نمونه ی غدد تک سلولی اندوکرین می باشند.

نورواند و کرین ← غده تک سلولی است.

همه ی سلولهای اندوکرین بدن ← پارائورون نام دارد.

غدد مترشحه:

✓ لوله ای

✓ خوشه ای (آسینی)

تک سلولهای:

✓ AGOBLLET CELLS (اگزوکرین)

✓ BAPUD neuroendocrine (اندوکرین)

انواع مترشحه:

لوله ای آمینی (خوشه ای)، لوله ای منشعب، لوله ای پیچیده، لوله ساده، آسینی مرکب، لوله ای آسینی مرکب

غدد سلول زا ← محل تولید سلول های جنسی

نکته مهم: وجود شبکه آندوپلاسمی خشن فراوان که منجر به بازوفیل بودن سیتوپلاسم می شود و دستگاه گلژی توسعه یافته مشخص کدام نوع سلول ترشچی است؟ سروزی

سلولهای سروزی: آسنیاریوزالمعده، غدد بزاقی پاروتید(چند ضلعی یا هرمی همراه با هسته های مرکزی مرورو قطبیت)

نکته مهم: سلولهای سروزی در منطقه قاعده (بازال) خویش به شدت بازوفیل هستند. که ناشی از تجمع موضعی شبکه آندو پلاسمیک خشن در شکل ستون های موازی حفرات پوشیده از پلی ریبوزوم های فراوان است.

در منطقه راسی یک مجموعه گلژی کاملاً توسعه یافته و تعداد زیادی گرانول ترشچی (Secretory granule) مدور غنی از پروتئین های گوارشی (مثل سلول های آسنیاری لوزالمعده) این وزیکول گرانولهای زیموزن اند.

حرکات گرانول های ترشچی و همه ی ساختمانهای سیتوپلاسمی دیگر تحت تاثیر پروتئین های حرکتی و اسکلت سلولی سیتوزول اند.

سلولهای مترشحه سرور بازوفیلی شدید در بخش قاعده ای تعداد زیادی ریبوزوم دارد. گلیکوپروتئین موسین بسیار هیدروفیل اند.

گرانولهای ترشچی زیموزن و دستگاه گلژی در ناحیه راسی قرار گرفته اند. هسته در قاعده است دستگاه گلژی بلافضله در بالای هسته است.

مونوساکارید ها توسط آنزیم های گلیکوزیل ترانسفر که از شبکه آندوپلاسمی و گلز وجود دارند به محور پروتئینی اضافه می شوند.

سولفاسیون قندها در گلژی رخ می دهد. پس از آزاد شدن موسین ها از سلول شدت هیدراته می شوند ← و یک ل نرم کننده محافظ ارتجاعی و چسبنده بنام موکوس ایجاد می کنند.

سلولهای جامی روده ها (goblet) ← گلیکو پروتئین موسینی تولید می کنند (گلز بالغ در بالای هسته)

کرک روده از طریق تکنیک PAS رنگ آمیزی شده که روش است که برخی پلی ساکلریدها را مشخص می کند. (واکنش مثبت در سلولهای جامی + حاشیه برشی کج از میکرو ویلن تشکیل شده.

غدد ترشچی مری ← موکس ترشح مکنند(هسته قاعده ای + سیتوپلاسم نامنظم + بافت همبند).

غده بزاقی تحت فکی (SUBMANDIBULAR) ← ۲ سلول اپی تلیال ترشچی در یک غده لوله ای آسینی مرکب. سلول های روشن موکوسی و سلولهای تیره سروزی است.

چندین غده ی برون ریز (مثل غدد عرقی اشکی، بزاقی، پستانی، حاوی سلولهای ستاره ای یا دوکی شکل میو اپی تلیال اند. که آسینوس های غده را در برمی گیرند. بصورت طولی اند.

نکته مهم: سلولهای میو اپی تلیال بین لایه قاعده ای و قطب قاعده ای سلولهای ترشعی یا مجرای قرار می گیرند. آنها توسط اتصالات شکافدار و دسموزومها به یکدیگر و به سلولهای اپی تلیال متصل اند. سیتوپلاسم شان حاوی فیلامان های فراوان اکتین و فیوزین است. حاوی فیلامنت های حد واسط که به خانواده ی ستیو کراتین متعلق هستند. می باشند. این خود دلیلی بر منشاء اپی تلیال آنها است. وظیفه سلول ها منقبض شدن به بیرون است. توسط **Gapjunction** و دسموزومها به یکدیگر و به سلولهای اپی تلیال متصل اند.

سلولهای استروئیدی: در بیضه- تخمدان - در غدد فوق کلیه اند.

خصوصیاتشان:

۱. سلولهای چند ضلعی . گرد . اسید و فیل. با هسته مرکزی . سیتوپلاسم حاوی قطرات چربی است.
 ۲. سیتوپلاسم های SER فراوان که بصورت لوله های مرتبط به هم است. شبکه آندوپلاسمی صاف حاوی آنزیم برای ساخت کلسترول استات و سوبستراها و تبدیل پرگنولون تولید شده در میتوکندری ها به آندروژن استروژن. و پروژسترون است.
 ۳. میتوکندری کروی یا درازی که در لین سلولها وجود دارد بجای کریستاهای تیغه ای و قفسه مانندی که در میتوکندری های حاوی آنزیم برای شکستن زنجیره جانبی کلسترول و تولید پرگنولون و ساخت استروئید است (همکاری میتوکندری SER)
- نکته مهم:** سلول تولید کننده استروئید: SER فراوان قطرات چربی گلژی لیزوزوم - میتوکندری فراوان دارای حفرات لوله ای اند. انرژی مورد نیاز سلول را فراهم و در تولید هورمون استروئیدی نقش دارند. SER هم وجود دارد (شکل صفحه ۶۸)
- هم تومور خوش خیم و هم بدخیم از بسیاری از انواع سلولهای اپی تلیال مشتق می شوند.
- کارسینوم (CARCINOMA) یک تومور بدخیم با منشاء اپی تلیال است (تولید کراتین . موسین و هورمون)
- آدنوکارسینوم: تومور بدخیم که از بافت اپی تلیال غده ای بر می خیزد (شایع ترین در بزرگسالان است)
- پس از ۴۵ سالگی ← بیش از ۹۰٪ کلیه تومورها از منشاء اپی تلیال هستند

سه طریقه که سلولهای غددی محصولات خود را ترشح می کنند.

۱. **مروکراین:** مواد ترشعی در راس سلول جمع شده و گرانولهای ترشعی از طریق اگزوسیتوز به خارج سلول دفع می شوند. بدون اینک شکل ظاهری تغییری حاصل نماید. غدد مترشحه داخلی و اکثر غدد مترشحه خارجی مثل غدد عروق معمولی و پانکراس به این طریق ترشح می نماید
۲. **آپوکراین:** مواد ترشعی در ناحیه راسی (آپیکال) سلول جمعی می شوند و در موقع ترشح ناحیه راسی همراه با مواد ترشعی از سلول جدا شده و دفع می گردد مثل غدد عرق و بیژه
۳. **هولوکراین:** در این روس کل سلول پر از ماده ترشعی شده و سپس دفع می گردد. مثل غدد سباسه یا چربی در پوست

فصل پنجم

بافت همبندی

بافت همبند ← سلول + ماده زمینه ای

سلولهای بافت همبند ← فیبرو بلاست + ماکروفاژ + پلازما + ماست سل + سلول چربی + سلول مزانشیمی + سلول مهاجر فیبربلاست:

فراوان ترین سلول بافت همبند است (سنتز رشته های بافت همبند + مواد آلی زمینه ای)

سیتوپلاسم فیبربلاست ← اسیدو فیل و دارای زوائد بلندی است.

فعالترین سلول کاهش ← اندازه سلول کوچک . هسته پررنگتر دوکی شکل (فیبروست)

فیبروسیت ← در صورت تحریک . قابل برگشت اند

فیبروسیت ← فعال فیبروسیت ← خاموش

فیبروسیت ← التیام زخم ← تولید پروتئین (کلاژن الاستین) - تولید عوامل رشد (رشد و تمایز سلول را تحت تاثیر قرار می دهند)

کلاژن ← ساخت رتیکون و الاستیک

گلیکوز آمینو گلیکانها ← ساخت پروتئوگلیکانها و گلیکوپروتئین های ماتریکس خارج سلولی

نکته مهم :

جوشگاه (SCAR) : هنگامی که بافت ها توسط التهاب یا آسیبی تخریب می شوند. توان بازسازی بافت همبند به وضوح نمایان می شود در این موارد فضاهایی که پس از آسیب به بافت هایی که سلول هایشان تقسیم نمی شوند. (مثل عضله قلب) بر جای می مانند توسط بافت همبندی پر می شوند و بدین گونه یک جوشگاه (SCAR) ایجاد می شود. که مویرگ کم دارد و رشته های کلاژن زیاد. بهبود برش هایی جراحی به ظرفیت بازسازی بافت همبند بستگی دارد. نوع اصلی سلول که در روند ترمیم دخالت دارد. فیبروبلاست است.

میوفیبروبلاست ← در حین ترمیم زخم ظاهر می شود که به فیبرو بلاست و هم به عضله صاف شباهت دارد.

فیبروبلاست : وزیکول های حاوی مواد ترشحی TF . فیلامنت های حد واسط درون سلولی (واپمینین) ER . شبکه آندوپلاسمی دانه دار CO . فیبریل های کلاژن در خارج از

سلول

ماکروفاژ ها:

از مغز استخوان منشاء می گیرند و مونوسیت های وارده از خون به بافت همبند هستند.

نکته مهم: اغلب ماکروفاژ ها در بافت همبند غیر فعالند و چسبیده به الیاف کلاژن اند که در این حالت ماکروفاژ ثابت (FIXED MACROPHGE) یا هیستوسیت (HISTIOCOYTE) نامیده می شود. ماکروفاژ آزاد یا تحریک شده دارای هسته لوبیایی و خارج از مرکزی (شکل اش در مقاطع بافتی معمولاً گرد یا بیضی است) و حاوی گلژی توسعه یافته میکروتوبول میکروفیلانمت و لیزوزوم فراوان است.

ساختمان ماکروفاژ:

لیزوزوم (LY) متعدد در سیتوپلاسم - واکوئل های هتروفازیک که از به هم پیوستن لیزوزوم ها با فاگوزوم حاصل شده اند. (PHV) پای کاذب برای فاگوسیت کردن (PD) و قطرات چربی (LD).

در التهاب مزمن سلولهای ماکروفاژ شبیه سلولهای پوششی بزرگ و چند وجهی شده و سلولهای اپی تلیوئید نامیده می شوند.

در صورتی که ماکروفاژ ها با اجسام خارجی بزرگ مواجه شوند که قادر به فاگوسیت کردن آن نباشند. به یکدیگر پیوسته و سلولی بزرگ و چند هسته ای بنام دیوسلول جسم خارجی (FOREIGN-BODG IANT CELL) بوجود می آورند.

سایر بافت هایی که دارای سلولهایی با ویژگی های ماکروفاژ می باشند. که اساس متعددی دارند. مثلا:

در کبد ← کوپفر است ، در ریه ← ماکروفاژ ریوی ، در بافت عصبی مرکزی ← میکروگلی ، در ارگانهای لنفی ← ماکروفاژ دیواره سنیوزوئیدی

اندوتلیال - ایتیکو لر و فیبروبلاست ، فاگوسیت نیستند. (سیستم فاگوسیت تک هسته ای)

ماکروفاژها شامل آنزیم ها (مثل کلاژناز) و سیتوکین هایی که در کارکرد های دفاعی و ترمیمی شرکت می کنند و از توان افزایش یافته ای در کشتن سلولهای توموری بر خورد دارند. در تهاجم تومور از انوزنیوفیلی کمک می گیرند.

پلازما سل (پلاسموسیت ها):

بیضی یا تخم مرغی شکل با هسته کناری و REN فراوان - بازوفیل است.

در طرح هسته اش نقاط روشن کروماتین در آن منظره شبیه صفحه ساعت چرخ را به ایجاد می کند. در بالای هسته ناحیه روشنی است که با گلژی وسیع سلول مطابقت می کند.

لنفوسیت B ← برخورد با Ag ← تحریک ← تقسیم ← تبدیل به پلازما (یکی از سلولهای حاصل از تقسیم)

تولید Ab اختصاصی (علیه Ag که لنفوسیت را تحریک کرده)

در کجا هستند؟ در بافت همبند آستر مخاط لوله های گوارشی و تنفسی

نکته مهم: شکل صفحه ۷۶

ساختمان پلاسم سل . حاوی . گلژی . RER . نقاط تیره روشن کروماتین (چرخ ارايه ای کروماتین در هسته)
ماست سل (ماستوسیت)

نکته مهم: در برشی از بافت همبند درم پوست . سلولهای با گرانول های فراوان متاکروماتیک مشاهده می شود. این سلول کدام است؟ ماست سل (ماستوسیت) گ
 گرانولهای بازوفیل دارند. محتویات گرانول محلول در آب هستند.

وظیفه اصلی ← ذخیره واسطه های شیمیایی است که در جریان واکنش های آلرژیک آنها را آزاد می سازند
 مهمترین واسطه های شیمیایی مترشحه بوسیله ماست سل ها: هیپارین و هستامین

هیپارین: ضد انعقاد خون- در متابولیسم چربی دخالت دارند- ترکیب شیمیایی آن عامل متاکروماتیک بودن گرانول ماست سل است.

ماست سل هایی که در غشا های مخاطی یافت می شوند بجای هیپارین حاوی کندرواستین سولفات است ← برخی از مولفین ماست سل ها را دو نوع متفاوت محسوب می کنند.
هیستامین :

گشاد کردن مویرگ ها و افزایش نفوذ پذیری آنها ← قرمزی و تورم موضعی

منقبض کردن عضلات صاف دیواره برونشیسولهای تنفسی ← ایجاد مشکل تنفسی (شبيه به آسم)
 واکنش های هیستامین در مجموع واکنش های آلرژیک نامیده می شوند.

واکنش های آلرژیک در افراد حساس شده شدید اس و آنافیلاکسی نامیده می شود. که ممکن است منجر به شوک آنافیلاکسی و یا حتی مرگ شود.

ماده آنا فیلاکسی با واکنش کند (لکوترین) ← توسط ماست سل ترشح می شود ← باعث انقباض آهسته عضلات صاف است

موادی که توسط ماست سل ها ترشح می شوند: فاکتور جذب کننده ائوزینوفیلین

Eosinophil chemotactic factor . فاکتور محرک پلاکتها و پروستاگلاندین ها

غشا ماست سل حاوی رسپتورهای متعدد برای نوعی از Ab مترشحه توسط پلاسم سل بنام IGE است.

IGE : در پاسخ به ماده آلرژن به رسپتورهای سطح ماست سل چسبیده و در آن حالت باقی می ماند ← اتصال Ag با آنتی بادی IGE سطح ماست سل سبب ترشح سریع ماست سل می شود ← عکس العمل بدن نسبت به ورودی مجدد مواد آلرژیک به بدن شدیدتر و خطرناک ترند.

ماست سل ها از سلولهای اجدادی مغز استخوان (STEMCELL) غشاء می گیرند و سلول های اجدادی که در خن گردش می کنند پس از ورود به بافت همبند به ماست سل تمایز می یابند.

سوال مهم: همه ی سلولهای زیر جزء فاگوسیت های تک هسته ای اند. به جز؟

الف: ماست سل ب: مونوسیت ج: کوپفر د: میکروگلی

سلولهای چربی :

گرد و یا چند وجهی - چربی بصورت قطره ای بزرگ حجم سلول را اشغال می کند. هسته کاملا پهن و کنادی و ارگانل های پراکنده در ناحیه محیطی دیده می شود.
 سلولهای چربی در مقاطع بافتنی بصورت تو خالی دیده می شوند. چون چربی ذخیره شده در سلولهای ضمن آماده سازی بافت در الکل و گزیریلول حا می شود.

سلولهای مزانشیمی :

- تشکیل دهنده لایه مزودرم جنینی انداز نظر ظاهر شبیه فیروبلاست اند.

- چند استعداد (multipotential) اند- سلولهای متمایز نشده اند (undifferentiated)

- در بالغین همراه با رگخای خونی کوچک و مویرگ ها دیده می شوند. و پری سیت یا سلولهای دور عروقی (perivascular cell) نامیده می شود.

پری سیت ← تمایز به سلولهای عضله صاف - برای ترمیم آسیب های در تشکیل جوانه های عروقی شرکت می کنند.

پری سیت ← تمایز به سلولهای چربی و ماست سل ها

سلولهای مهاجر:

لنفوسیت ها- اسید و فیله- نوتروفیلها ← اینها سلولهای خونی مهاجرت کرده به بافت همبند هستند.

رشته های بافت همبند:

✓ کلاژن

✓ رتیکولر ← از کلاژنی تشکیل شده اند (رتیکولر از پروتئین کلاژن نوع III

✓ الاستیک ← از الاستین تشکیل شده

رشته های کلاژن :

از پروتئین کلاژن ساخته شده اند (که فراوانترین پروتئین بدن است)

✓ از همه انواع بافت همبند بدن هستند

✓ در رنگ آمیزی هماتوکسین - اتوزین - قرمز اند

سنتز کلاژن:

ریبوزوم ها - زنجیره های پلی پپتیدی می سازند - دو نوع ۱ و ۲ هستند - ورود به RER - بصورت رشته های ۳ تایی و مارپیچ (دو زنجیره ۱ و یک زنجیره ۲) در آمده و پرو کلاژن (PROCOLLAGEN) نامیده می شود - پرو کلاژن به گلژی می رود - بسته بندی - به خارج سلول ترشح - در خارج سلول پس از جدا شدن پپتیدهای انتهایی پرو کلاژن با تروپوکلاژن تبدیل می شود - تروپوکلاژن ها پس از پلیمریزه شدن فیبریل های کلاژن را بوجود آورند که فیبریل با توجه به تربیت قرار گیری واحدهای تشکیل دهنده آن با میکروسکوپ الکترونی مخطط دیده می شود.

فراوانترین اسیدهای آمینه تشکیل دهنده کلاژن - گلیسین و پرولین است. aa های هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لیزین , مختص کلاژن هستند. و معمولا در سایر پروتئین ها یافت نمی شوند و عامل استحکام کلاژن محسوب می شوند - اندازه گیری هیدروکسی پرولین در بافت یا ادرار می تواند بیانگر وضعیت کلاژن بدن باشد. برای فعالیت آنزیم تبدیل کننده پرولین به هیدروکسی پرولین حضور ویتامین C ضروری است.

مهم در صورت ناکافی بودن ویتامین C در بدن سنتز کلاژن دچار اختلال می شود. این شرایط در بیماری اسکورومی (SCURVG) دیده می شود و مشخصه آن خونریزی از لته هاست.

سنتز کلاژن:

توسط فیبروبلاست ها - سلولهای استئوبلاست - کندروبللاست در غضروف - ادونتوبلاست در دندان - سلولهای عضله صاف در دیواره رگ های خونی - سلولهای اپی تلیال ساختمان اساسی کلاژن سنتز شده توسط سلولهای مختلف مشابه است. ترکیب aa تشکیل دهنده کلاژن در بافت های مختلف دارای تفاوت هایی جزئی است. بر همین اساس ۱۲ نوع کلاژن شناسایی شده که مهم ترین شان شامل ۵ نوع زیر است.

کلاژن I:

فراوانترین نوع کلاژن است = هر مولکول تروپوکلاژن از دو زنجیر پپتیدی ۱ و ۲ تشکیل شده - زنجیره ها در یک مارپیچ راست گردان توسط پیوندهای هیدروژنی و واکنش های هیدرو فوب به هم متصل اند.

نکته مهم فیبربریلهای جمع شده بصورت فیبرهای ضخیم دیده می شوند که کلاژن نوع I دارای استحکام زیاد بوده و فراوانترین نوع کلاژن در بدن محسوب می شود این نوع کلاژن در بافت های همبند رشته ای , تاندون ها. لیگانها . کپسول اطراف ارگانها عاج دندان

کلاژن نوع II:

* نکته مهم* بصورت فیبریلها ظریفی است که در بافت غضروفی یافت می شود. (غضروف شفاف)

کلاژن III:

بصورت فیبریل هایی است که همراه کلاژن نوع I در اکثر بافت ها دیده می شود. الیاف رتیکولر بطور عمده از این نوع کلاژن تشکیل شده اند. (معمولا دسته تشکیل نمی دهند) *نکته مهم* رنگ آمیزی نقره جهت تفکیک رشته های کلاژن III بکار می رود.

کلاژن نوع IV:

در ساختمان پرده های جنبی و به مقدار بسیار کم در بافت های همبند یافت می شوند.

اختلال در سنتز کلاژن - پارگی عروق - در رفتگی مفاصل و عدم استحکام استخوان ها

(OSTEOGENESIS) اختلال در تشکیل استخوانها؛ یکی از شناخته شده ترین موارد نقص سنتز کلاژن است که یک بیماری ارثی است.

سنتز بیش از حد کلاژن - باعث اسکروز (فیبروزه شدن , SCLEROSIS) بافت همبند در ارگانهای مختلف از جمله پوست دستگاه گوارش قلب عروق خونی کوچک کلیه و ریه می گردد.

رشته های رتیکولر:

فیبریل های اند متشکل از کلاژن نوع III که با رنگ آمیزی معمولی قابل رویت نیستند.

نکته مهم چون این رشته ها با املاح نقره برنگ سیاه در می آیند رشته های نقره دوست (argrophil) نیز نامیده می شوند. و با رنگ آمیزی PAS ارغوانی می شوند. پس PAS مثبت اند.

نکته مهم رنگ پذیری رشته ای رتیکولر با املاح نقره و PAS به خاطر همراه بودن کربو هیدرات فراوان نسبت به رشته های کلاژن در آنها می باشد.

رشته های رتیکولر توری ظریفی را در اطراف سلولهای کبدی و کلیوی غدد درون ریز و سلولهای عضلانی و عصبی بوجود می آورند.

* نکته مهم* داربست اعصاب لنفی و خونساز از رشته های رتیکولر تشکیل شده بیماری اهلرز - دانلوس نوع IV نتیجه کمبود کلاژن III است. مشخصه ی این بیماری پارگی های شریانی و روده ای است. هر دوی این اعصاب مقدار زیادی رشته های رتیکولر دارند.

دستگاه رشته ای ارتجاعی (الاستیک):

شامل ۳ رشته

۲. اکسی تالان (ارتجاعی نیستند): محتوی گلیکو پروتئین های مختلف شامل فیبریلین - رسوبات الاستین

۳. الاین (در درم و اطراف غدد عرق)

۴. ارتجاعی (فراوان ترین جزء دستگاه است)

فیبریلین: خانواده ای از پروتئین های مربوط به روند داربست زنی (SCAFFOLDING) است که برای رسوب الاستین لازم است. نقص فیبریلین موجب تشکیل فیبریل های الاستیک تکه تکه می شود. رشته های اکسی تالان در جایی که درم دستگاه الاستیک را به لایه قاعده ای متصل می کند و در رشته های زونول چشم مستقر هستند.

الاستین: در اکسی تالان بصورت نامنظم رسوب کرده و رشته های الاین ساخته می شوند. که در درم و اطراف عذر هستند.

الاستین - در مرکز دسته رشته جمع می شود و اطرفش غلاف نازکی از میکروفیبریل فرا می گیرد

الاستیک (غنی از پروتئین الاستین اند): ارتجاعی اند - در سلول های بالغ بیشتر اند.

* مهم: دانش جویی هنگام ثبوت بافت به جای فرمالین اشتباه آن را داخل اسیدقوی قرار داد. پس از چند روز تنها قطعه کوچکی از بافت باقی مانده است. به نظر شما جنس این قطعه کدام است؟ الاستیک

پروالاستین:

کروی شکل - در بافت همبند بوسیله فیبروبلاست و در عروق خونی بزرگ بوسیله سلول عضله صاف ساخته شود

* نکته مهم: الاستین در برابر جوشاندن تقطیر در اسید یا قلیا و عمل آنزیم های پروتئاز معمولی مقاوم است. ولی به سهولت توسط آنزیم الاستاز پانکراس هیدرولیز می شود.

* نکته مهم: الاستین نیز مانند کلاژن حاوی مقدار زیادی گلیسین است. ولی aa ۲ غیر معمول بع اسامی دسموزین و ایزودسموزین نیز دارد. که از واکنش های کوالان بین ۴ شاخه جانبی لیزین شده اند.

سؤال: دسموزین و ایزودسموزین اسید آمینه های خاص کدام رشته اند؟ الاستیک (دستگاه رشته ارتجاعی) رشته های الاستین, ۵ بار بیشتر از الاستیک انعطاف پذیری دارند.

* نکته مهم: الاستین بصورت آزاد نه فیبریلی در ساختمان غشاهای منفذدار (fenestrated mem) (تیغه های ارتجاعی) موجود در دیواره برخی عروق خونی وجود دارد.

مولکول های الاستین با پیوندهای کوالان به هم متصل می شوند - شبکه گسترده با اتصال متقاطع (cross-linked) ایجاد کنند.

جهش در ژن فیبریلین - ایجاد سندرم مارفان (فقدان مقاومت بافت های مشخص می شود که غنی از رشته های الاستیک اند.

* نکته مهم: چون شرابین بزرگ پر از اجزای دستگاه الاستیک هستند و فشار خون در آنورت بالاست. افراد مبتلا به این بیماری اغلب دچار پارگی آنورت می شوند که یک وضعیت تهدید کننده ی زندگی است.

ماتریکس (ماده زمینه ای) (Ground substance)

رشته های بافت همبند را احاطه می کند در جریان فیکس کردن بافتها از بین می رود - در مقاطع بافتی رنگ آمیزی شده قابل رویت نمی باشد. مرکب از گلیکوزآمینوگلیکان.

گلیکوپروتئین و مایع بافتی است

گلیکوزآمینوگلیکان:

مرکب از واحدهای دی ساکاریدی تکراری که هر دی ساکاریداز یک قنداکسیده و یک قند آمین دار تشکیل شده. برحسب نوع دی ساکاریدشان به چند دسته تقسیم می شوند. - به یک پروتئین محوری متصل اند و مجموع شان پروتئوگلیکال است پروتئوگلیکالهای سل فاته (sulfated proteoglycan) معروفند

پروتئوگلیکانهای سولفات

- کندروآتین سولفات - ۴ - در غضروف و استخوان
- کندروآتین سولفات - ۶
- در ماتان سولفات (در پوست و تاندون)
- کراتان سولفات (در قرینه)
- هیپاران سولفات (در ساختمان تیغه پایه)

اسید هیالورونیک - تنها گلیکوزآمینوگلیکالی است که با گروه های سولفات و پروتئین پیوند ندارد در طناب نافی, زجاجیه چشم, مایع سینویال مفاصل, به مقدار کم ماده زمینه ای بافت های همبندی - سایر پروتئوگلیکانها

اسید هیالورونیک: جذب مقدار زیادی آب - فراهم کردن محیطی که مانع از پخش شدن سریع مولکولهای درشت و میکرو ارگانسیم ها می شود - باکتریهای که قادر به تولید هیپورونیداز

باشند به سرعت گسترش می یابند.

پروتئوگلیکانها در ساختمان گلیکوزآمینوگلیکانها در مجموع ساختمانی شبیه به شیشه شور پیدا می کنند.

گلیکوپروتئین ها:

پروتئوگلیکانها به بسیاری از گاتیون ها (معمولا سدیم) با پیوندهای الکترو استاتیک (یونی) متصل می شوند. (هیدراته اندو چسبیده) **آگرکان (aggrecan):** مهمترین پروتئوگلیکان های ماتریکس خارج سلولی (غالب در غضروف) اند مولکولهای مختلف پروتئوگلیکانها (محتوی زنجیره کندروئیتین سولفات) از طریق محور پروتئینی آن با پیوند غیر کووالان به یک مولکول اسید هیالورونیک متصل هستند.

پروتئوگلیکان های سطح سلولی

✓ سندکان syndecan (۳ زنجیره ه هیاران سولفات + کندروئیتین سولفات)

✓ فیبروگلیکان fibroglycan

تعداد کمی زنجیره هیاران سولفات یا کندروئیتین سولفات گلیکوآمینوگلیکان ها به دنبال خارج سلولی پروتئینمحوری متصل اند کمبود آنزیم هیدرولاز اختصاصی در لیزوزوم ها ← پیرایش بیماری های متعدد ← سندرم ها نتر (Hunters syn) - سندرم هورلر (Hunlers syn) - سندرم سان فیلیپو (sanfilippo) سندرم مورکیو (morquio) در انسان اند.

مواد بین سلولی با چسبندگی زیادی که دارند مثل یک سد از نفوذ باکتری و سایر میکروارگانیسم ها به داخل بافت جلوگیری می کنند. باکتری هایی که هیالورونیداز (آنزیمی که اسید هیالورونیک و بقیه گلیکوز آمینو گلیکان ها تجزیه می کنند) تولید می کنند قدرت تهاجمی زیادی دارند. چرا که چسبندگی ماده زمینه ای بافت همبند را کاهش می دهند. زنجیره های پلی ساکاریدی خطی متشکل از دی ساکاریدهای تکرار شونده ی محتوی هگزوامین در ساختمان آنها شرکت ندارند. در عوض کربوهیدرات های موجود در ساختمان آنها اغلب شاخه دارند.

نکته مهم گلیکوپروتئین های متعددی تا کنون شناخته شده اند که علاوه بر نقش مهمی که در ارتباط متقابل بین سلولهای ویانیو بالغ مجاور را دارا هستند باعث اتصال سوبسترای خود می شوند. فیبرونکتین گلیکوپروتئین های است که بوسیله سلول های فیبرو بلاست و برخیاز سلولهای پوششی ساخته می شوند.

نکته مهم ساختمان لایمی نین که بوسیله سه پلی پپتیدی در هم پیچیده به شکل یک صلیب تشکیل می شود

- انتگرین بصورت پیوند خلال غشایی است.

سلولها با استفاده از مولکولهای سطح سلولی (گیرنده های ماتریکس) که به کلاژن فیبرونکتین و لایمی نین متصل می شوند با اجزای ماتریکس خارج سلولی وارد (mitegrins) خانواده ای از پروتئین های اتصال دهنده ی خلال غشایی

کنش متقابل بیان انتگرین ها - ماتریکس خارج سلولی و اجزای اسکلت سلولی توسط چندین پروتئین های داخل سلول مانند پاکسیلین - ونیکونین - تالین میانجی گری می شود. کنش های متقابل ماتریکس خارج سلول و اسکلت سلولی که انتگرین ها واسطه آنها هستند در هر دو جهت عمل می کنند و نقش مهمی در جهت دهی (هدایت) سلول ها و ماتریکس خارج سلولی هر دو در بافت ها دارند.

اهمیت فیبرو نکتین:

موش هایی که فیبرونکتین شان غیر فعال شده است در خلال مراحل اولیه رویان زایی می میرند اهمیت فیبرونکتین را نشان می دهد.

آدم ممکن است موضعی باشد مانند ورم حاصل از وارد شدن ضربه به یک نقطه از بدن و یا ممکن است بطور وسیع و در تمام نقاط بدن ظاهر گردد که این حالت در بیماری های قلبی - کبدی - کلیوی و فقر غذایی شدید بروز می کند علاوه بر این انسداد رگ لنفی نیز می تواند باعث تجمع مایع بافتی در یک قسمت بدن گردد.

انواع بافت همبند

۱. بافت همبند شل یا مست: معمولی - خالص - غربالی - (فراوانترین نوع بافت همبند در بدن)

فیبروپ بلاست + ماکروفاژ - لایه پشتیبان - تغذیه اپی تلیوم ها توسط عروق خونی این لایه

۲. بافت همبند متراکم

کلاژن نسبت به سایر اجزاء زیادترند ← استحکام زیاد می شود

همبند متراکم

✓ منظم

✓ نامنظم

الف: بافت همبند متراکم منظم:

رشته های کلاژن بصورت منظم و موازی هم اند. فیبروبلاست ها در حد فاصل زشته هابصورت ردیف دیده می شوند.

نکته مهم تاندونها که در محل اتصالات عضلات به استخوان ها دیده می شوند نمونه ای از این نوع بافت می باشند. دسته های الیاف کلاژن در بافت همبند متراکم منظم توسط بافت همبند شل احاطه شده اند

۱- بافت همبند متراکم نامنظم: گپسول اطراف ارگانل ها و بافت همبند ناحیه درم پوست از این نوع بافت همبند تشکیل شده است.

۳. بافت همبند موکرسی: در بند ناف دیده می شود - مقدار ماده زمینه آن نسبت به سایر اجزاء زیاد است. محیطی نرم و ضربه گیر برای عروق بند ناف فراهم کرده و از روی هم خوابیدن آنها جلوگیری می کند.

۴. بافت همبندی مزانشیمی: بافت همبند ضعیفی است - از سلولهای مزانشیمی تشکیل شده است. سلولهای چند استعداد هستند.

۵. بافت همبند رتیکیلر: نوعی بافت همبند شل است - از رشته های رتیکیلر سلولهای سنتز کننده آنها یعنی سلولهای رتیکیلر تشکیل شده است (سلولهای رتیکیلر در واقع فیبروبلاست هایی هستند که بافت همبند رتیکیلر داربست طحال عقده های لنفاوی و مغز استخوان را بوجود می آورد). مسئول سنتز الیاف رتیکیلراند.

بافت همبند الاستیک:

فراوانی الباف الاستیک در ساختمان لیگامان های زردبین مهرهای و لیگامان آویزان کننده آلت تناسلی مردانه طنابهای صوتی و دیواره ائورت دیده می شود. (مثل بافت همبندی سیلک)

- ✓ پشتیبانی از سایر بافت هاست
 - ✓ فراهم نموده محیطی قابل انتشار برای مبادله مواد غذایی و دفعی بین خون سلولها
 - ✓ شرکت در دفاع از بدن ← با داشتن سلولهای مهاجر خونی و بروز دادن واکنش التهابی و جلوگیری از انتشار عوامل بیمار زا
 - ✓ ذخیره آب الکترولیت و پرئتین های
 - ✓ شرکت در ترمیم زخم ها ← آسیب های غیر قابل ترمیم توسط سلولهای خود ارگان همیشه بوسیله بافت همبند جایگزین می شود.
- در جریان ترمیم زخم ها، بافت نرم و صورتی رنگی که بفاصله ۲-۳ روز پس از پیدایش زخم پدید می آید و از فیبروبلاستهای تکثیر یافته و جوانه های عروقی متعدد تشکیل شده است. بافت گرانوله نامیده می شود. این بافت بعدا با کاهش میرگ و افزایش رشته های کلاژن به جای زخم یا بافت جوشگاهی (scar) تبدیل می شود.

ایمونولوژی مقدمات

فصل ۳ : سیستم کمپلمان

مقدمه :

این جمله کلیدی و مهم را همیشه به خاطر بسپارید : [ایمنی اختصاصی برای کمک به ایمنی ذاتی و راه اندازی بهتر آن ، فعال می شود]
 ماکروفاژها و سلول های دندریتک (APC^۱) با Ag بیگانه برخورد می کنند ← آن ها را هضم کرده و طی پردازشی بر سطح خود بروز می دهند ← Ag را به TH₀ عرضه می کنند
 ← TH₀ بعد از سیگنال و اتصال ← یا به واسطه IL₄ ، به سمت ایمنی هومورال (TH₂) می رود . یا به واسطه IL₁₂ به سمت ایمنی سلولی (TH₁) می رود ← در ایمنی هومورال ← تولید انبوه Ab ← ایجاد مصونیت ایمنی ← Ab در گردش خون با Ag بیگانه برخورد می کند و باعث :

- خنثی سازی Ab و مهار سم (مانع اتصال پاتوژن به بافت هدف)
- فاگوسیتوز Ag (قطعه FC پادتن توسط ماکروفاژ شناسایی می شود)
- اگزوسیتوز (با فعال کردن NK^۲ سل ها)
- فعال سازی سیر کلاسیک سیستم کمپلمان

■ **سیستم کمپلمان (Prot)** های در گردش خون که در حالت عادی غیرفعال اند . در حالت فعال شده :

۱. کمک به فاگوسیتوز Ag بیگانه
 ۲. ایجاد التهاب و فراخوانی سلول های ایمنی (نوتروفیل ها ، ...)
 ۳. حمله مستقیم به پاتوژن و لیزکردن آن
 ۴. کمک به سیستم ایمنی هومورال ← ↑ تولید آنتی بادی
- دو دسته Prot برای کشتن باکتری ها و لیز RBC نیاز است :
۱. مقاوم به حرارت (در انسان و حیوان مصون شده) : آمبوسیتور = ایمونوگلوبین
 ۲. حساس به حرارت (در تمام پستانداران) : آلكسین = Prot کمپلمان
- ✓ ایمونوگلوبین یا Ab به تنهایی نمی تواند به طور مستقیم پاتوژن را از بین ببرد بلکه با اعمالی که قبلا ذکر شد ، وارد عمل می شود .

■ مسیرهای فعال شدن پروتئین های سیستم کمپلمان :

- مسیر کلاسیک
- مسیر Alternative
- MB Lectin (Lectin Binding to pathogene surface)

■ ویژگی های پروتئین های سیستم کمپلمان (C) :

- ✓ حساس به حرارت اند و در تمام پستانداران به طور طبیعی حضور دارند .
- ✓ چند مجموعه Prot اند که از نظر ساختمان شیمیایی اعمال بیولوژیک متفاوت اند .
- ✓ ساختار : از دو یا سه زنجیره پلی پپتیدی درست شده اند . (α ← زنجیره بزرگتر ، β ← زنجیره کوچکتر ، γ ← گاهی وجود دارد)
- ✓ توسط این سلول ها ساخته می شوند .
 - مونوسیت ها یا ماکروفاژ ها
 - فیبروبلاست ها ، سلول های ریه
 - بافت چربی ، سلول های پارانیشیم کبدی
 - سلول های اپی تلیال روده ، دستگاه تناسلی - ادراری (به جز کلیه ها !)
- ✓ از نظر عملکرد به دو نوع تقسیم می شوند :

^۱ Ag Presenting cells


^۲ Natural Killer cells

- تنظیم کننده فعالیت پروتئین های C_1 Inhibitor = inactivator
- Functional ← با فعال شدن وارد عملکرد می شوند: C_1, C_2, \dots, C_9 , فاکتور B, Prot(s) و ...
- ✓ زنجیره α یک پیوند تیواستر ($-S-C=O$) بین کربن گلوتامین و گوگرد سیستین دارد. اثر آنزیم ← باعث شکسته شدن آن شده ← پیوند تیواستر بین قطعه فعال شده کمپلمان ← با عامل هیدروکسیل یا آمین، از ایمون کمپلکس
- ✓ یک Prot که فعال شد مانند آبخاری سایر Prot ها هم فعال می شوند و ...

۱. مسیر کلاسیک:

- ✓ موارد فعال کننده این مسیر: ۱. با منشا ایمونولوژیک، ۲. با منشا غیرایمونولوژیک
- ✓ اولین Prot کمپلمان در این مسیر C_1 است. انواع C_1 عبارتند از: C_1q, C_1r, C_1s . این سه با کمک Ca^{2+} بهم متصل اند اما در موارد پاتولوژیک از هم جدا در سرم یافت می شوند.
- ✓ ۱. با منشا ایمونولوژیک: آنتی بادی های کلاس IgM و IgG می توانند این مسیر را فعال کنند.
- به Ag پاتوژن حداقل باید دو تا IgG وصل شود تا فعال شود. (پس در هاپتن ها که تنها یک شاخص آنتی ژنی دارند و تنها یک Iga وصل می شود، مسیر کلاسیک فعال نمی شود)
- IgM چون خودش پنتامر است تنها یکی از آن هم که به پاتوژن وصل شود برای فعال کردن سیستم کمپلمان کافی است.
- ناحیه (IgM, IgG) Fc به دو صورت به C_1q وصل شده و باعث فعال شدن آن می شود:
- ۱. به صورت کمپلکس میکروب یا آنتی ژن با ایمونوگلوبین (کمپلکس های ایمنی) (Ag-Ab)
- ۲. مولکول های پلی مر و بهم متصل ایمونوگلوبین های IgM و IgG که در گاماگلوبین های تزریقی یافت می شود ← اگر گاماگلوبین عضلانی از راه وریدی تزریق شود ← فعال شدن سیستم کمپلمان ← شوک آنافیلاکسی! (Ab - Ab - Ab)
- ✓ ۱. با منشا ایمونولوژیک: مواد غیر ایمونولوژیک شامل: C-Reactive Prot • پروتئین A میکروب استافیلوکوک • DNA دنا توره • آنزیم های شبیه تریپسین • پارآنفلواز (بعضی ویروس ها) • غشای میتوکندری در بافت قلبی • کریستال های اورات • لیپوپولی ساکارید برخی باکتری ها • میلین و هپارین • اسید اوریک در بیماری نقرس که ایجاد درد و التهاب به خاطر همین فعال شدن مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان است.

روند مسیر کلاسیک:

کمپلکس { Ag - Ab } ←  (نگاه مجدد ایمونو صفحه ۶) ← C_1q فعال شد ← C_1r فعال ← C_1s فعال می شود آنزیم است ← (علامت باعث!) $C_4b \leftarrow C_4$

در کنار C_1 متصل به غشایی که کمپلکس ایمنی است رسوب می کند $C_4b \leftarrow C_4$ (هم به آن متصل می شه) $\xleftarrow{C_1s \text{ آنزیم}}$ $C_4b_2b_3b \leftarrow C_3b \leftarrow C_3$ ← $C_5b \leftarrow C_5$ (مسیر مشترک)

آنزیم های این مسیر:

- ✓ C_1s (جزئی از C_1 است): کاتالیز $C_4b \leftarrow C_4$ و $C_4b_2b \leftarrow C_4b$
- ✓ $C_4b_2b \leftarrow C_3b \leftarrow C_3$ (کانورتاز C_3)
- ✓ $C_4b_2b_3b \leftarrow C_5b \leftarrow C_5$ (کانورتاز C_5)

← این مسیر مکانیسمی از ایمنی همورال است.

۲. مسیر Lectin:

Lectin پروتئینی است که تمایل به اتصال به ترکیبات ثابت کربوهیدراتی دارند • تفاوت آن با Ab این است که Lectin ثابت است و Variability ندارد • فعال سازی این مسیر با اتصال Lectin به قند مانوز می باشد.

MASP1, MASP2

Lectin ← به پلی ساکاریدی که به مانوز ختم میشه متصل می گردد ← بعد $MASP1^T$ و $MASP2$ به MBL^F منتقل می شوند ← $C_4b \leftarrow C_4$ ← $C_4b_2b_3b \leftarrow C_3b \leftarrow C_3$ (آنزیم) ← $C_5b \leftarrow C_5$ (مسیر مشترک)

آنزیم های این مسیر:

- ✓ $MASP1, MASP2$ که مثل C_1r, C_1s در مسیر کلاسیک است.
- ✓ C_4b_2b
- ✓ $C_4b_2b_3b$

نکته ها:

- C_1q و Lectin هر دو از خانواده پروتئین های Collectin هستند.
- تفاوت این مسیر با مسیر کلاسیک در عدم حضور Ab می باشد.

^T Mannose binding lectin associated serin protease (در گردش خون است و به موقع به لکتین متصل می شود)

^F Mannose binding lectin

- این مسیر مکانیسمی از ایمنی ذاتی است.

۳. مسیر Alternative (فرعی):

فعال کننده های این مسیر: الف) با منشا ایمونولوژیک، ب) با منشا غیرایمونولوژیک

نکته: بدون دخالت آنتی بادی، به صورت دفاع ذاتی و غیر اختصاصی (Innate)، می توانند بعضی از باکتری ها و ویروس ها و سلول های سرطانی را از بین ببرند • مکانیسمی از ایمنی ذاتی است.

الف) با منشا ایمونولوژیک: ایمونوگلوبولین های کلاس IgA , IgG_4 , IgE :

۱. کمپلکس میکروب و آنتی ژن (Ab-Ag)

۲. مولکول های پلیمر و بهم متصل ایمونوگلوبین ها $Aggregated (Ab - Ab)$

نکته: در اینجا قطعه FC آنتی بادی نقشی ندارد، بلکه وجود قطعه $F(ab')_2$ ایمونوگلوبین لازم است.

ب) فعال کننده های با منشاء غیرایمونولوژیک: آنزیم های شبیه تریپسین • لیپو پلی ساکاید • فاکتور سم مار کبری • برخی از انگل ها و ویروس ها • پلی ساکاریدهای

گیاهی و باکتریایی • اندوتوکسین باکتری های گرم - • فاکتور نفریتیک (C_3NEF) • زایموزان دیواره سلولی مخمرها • سلول سرطانی و آلوده به ویروس

روند مسیر فعال سازی Alternative:

← راه انداز این مسیر C_3b است. C_3 در حالت عادی به C_3a و C_3b تبدیل می شود. C_3b در صورتی که سطح باکتری در مجاورتش نباشد با مولکول آب واکنش داده و مسیر تخریب را طی می کند و غیرفعال می شود.

C_3b ← اگر سطوح باکتری در مجاورت باشد ← C_3b با غشا باکتری پیوند کوالانسی می دهد (لازمه ی فعال باقی ماندن C_3b همین است) ← فاکتور B که در پلازما غیرفعال است به آن متصل می شود و تولید C_3bB می کند ← Factor D (یک آنزیم فعال) جزء B را می شکند و ایجاد دو ماده زیر را می کند:

- Ba: غیرفعال در آب حل می شود.
- Bb (C_3bBb): آنزیم فعال است (کانورتاز C_3 است) ← C_3 ← $C_3b (C_3bBb_3b)$ ← C_5 ← C_5b ← مسیر مشترک

☑ آنزیم های این مسیر:

✓ Factor D (جزء B را می شکند)

✓ C_3bBb (کانورتاز C_3 است)

✓ C_3bBb_3b (کانورتاز C_5 است)

← C_3b که در مسیر کلاسیک فعال شده می تواند این مسیر را هم فعال کند.

مسیر مشترک پایانی:

در هر سه مسیر قبلی C_5b تولید شد + C_6 C_7 C_8 C_9 = مجموعه MAC (نگاه مجدد، ایمونولوژی صفحه ۱۰)

C_7 : در چربی غشا می رود • C_8 : ایجاد حفره در غشاء می کند تا آب وارد پاتوژن شود به دلیل فشار اسمزی • C_9 : به صورت پلی مره در آمده و یک کانال و حفره ای ایجاد می کند، از لحاظ ساختاری شبیه پرفورین است.

مجموعه MAC: خاصیت هیدروفوبی دارد (لیپوفیل اند) و فقط در محل هایی تشکیل می شود که غشای پلاسمایی داشته باشند. یعنی روی آن دسته از ویروس ها که کپسول پپتیدی یا پلی ساکاریدی دارند اثری نمی کند. • از این کانال ها آب و کلسیم وارد می شود، کلسیم سیگنال مرگ را ایجاد می کند و در ارتباط با Prot هایی است که مرگ برنامه ریزی شده را در اختیار دارند.

■ خواص بیولوژیک قطعات کمپلمان:

۱. فاکتور های آنافیلاتوکسین (anaphylatoxin) هستند:

✓ قطعات پپتیدی C_3a , C_4a , C_5a des Agr, C_5a : مانند هورمون به گیرنده اختصاصی در سطح سلول ها وصل می شوند و باعث:

○ انقباض ماهیچه های صاف

○ نفوذپذیری مویرگ ها

○ وادار کردن سلول های ماست سل و بازوفیل به ترشح آمین های وازواکتیور (هیستامین، لوکوتری آنها)

○ وادار کردن گرانولوسیت به ترشح لیروزیم

✓ C_5a ← قوی ترین ← قدرت C_5a , ۲۰۰۰ بار بیشتر از قدرت C_5a des Agr (اما C_5a des Agr در نسوج می تواند نفوذ کند) ← تظاهرات آنافیلاکسی سیستمیک

✓ C_4a ← ضعیف ترین

✓ C_3a , C_4a ← مولکول های التهابی هستند، یعنی اگر MAC هم تشکیل نشد (در مواردی که پاتوژن کپسول پلی ساکاریدی داشت) از طریق روند التهاب، پاتوژن را

از بین می برند.

✓ در واقع C_3a , C_4a , C_5a ایجاد التهاب می کنند.

نکته: عواملی که موجب التهاب می شوند شامل: **Prot** های سیستم کمپلمان, **Prot** های انعقادی, **Prot** های لکوتتری آنها و پروستوگلاندین ها • هر کدام از این سه که فعال شد می تواند دو عامل دیگر را هم فعال کند.

مثال: سم مار کبری مسیر **Alternative** را فعال می کند, به یکباره **Prot** های میسر انعقادی را فعال می کند ← مصرف همه پروتئین های انعقادی و التهاب شدید ← خونریزی و مرگ!

۲. فاکتورهای شیموتاکتیک:

✓ **C₅a, C₃a** (مهم و قوی ترین), مجموعه **C₅b₆₇**: باعث جلب و فراخوانی لوکوسیت ها به محل فعال شدن کمپلمان می گردد. ← **C₅a** ← موثر بر نوتروفیل ها که باعث مهاجرت آن ها به بافت می گردد ← کاهش موقت نوتروفیل در خون ← **Neutropenia** ✓ **C₅a**:

○ **Neutropenia**, عامل التهاب, فاکتور آنافیلاتوکسین

○ **شیموتاکتیک**: تجمع گرانولوسیت ها (از جمله بازوفیل) • تشدید عمل بیگانه خواری • باعث چسبندگی غشای فاگوسیت ها ← تمرکز آن ها در بافت ← تخریب بافت با ترشح آنزیم های مختلف • نوتروفیل ها (نوتروپنیا, ترشح لکوتترین B₄)

۳. فاکتور بسیج کننده لکوسیت ها: (**Leukocyte mobilizing factor**):

✓ قطعه شکسته شده **C₃** به خصوص **C₃e**: ↑ تعداد گلبول های سفید در خون یا لکوسیتوز در محل بافت ملتهب • به گیرنده خود در نوتروفیل ها متصل شده و ایجاد التهاب می کند.

۴. فاکتور شبیه کینین: (**Kinin-Like fragments**):

✓ قطعه کوچک **C₂a** ← شبیه کینین ← ↑ نفوذ پذیری مویرگ ها • انقباض ماهیچه های صاف • عامل درد و التهاب

✓ در بیماری آنژیوادم ارثی^۵, فرد به صورت ژنتیکی فاقد **C₁ inhibitor** است و در نهایت **C₂a** مهار نمی شود و **C₂a** باعث تورم و التهاب و درد در این بیماران می گردد.

۵. خاصیت سیتولیتیک:

✓ قطعات **C₅b** تا **C₉** ← سیستم **MAC** { **C₅b₆₇₈₉** } باعث پاره شدن غشای سلولی در **RBC**, لنفوسیت ها, پلاکت ها و باکتری ها و ویروس ها با پوشش لیپوپروتئین می شود. در سطح سلول میزبان هم ایجاد عارضه می کند.

۶. خواص قطعات **C₃b** و **C₄b**:

✓ **C₃b** و **C₄b** که در سطح ذرات بیگانه تثبیت شده است (به دلیل نبود عوامل مهار **MCP, DAF, Factor H**) و تماما پوشیده شده است توسط گیرنده های **CR₁** ← در سلول های روبرو شناسایی می شوند و باعث تحریک آن ها می شوند: **T cell, B cell**, منوسیت, ماکروفاژ, لکوسیت ها, اریتروسیت ها, نوتروفیل ها, ائوزینوفیل ها

✓ گیرنده **CR₁**, بیشترین پراکندگی را در سطح بدن دارد و در این سلول ها هم یافت می شود: سلول های لانگرهانس • سلول های پودوسیت گلوومرول کلیه • سلول های شوآن روده

① **Clearing**: اتصال **C₃b** به اریتروسیت و **RBC** ← حامل کمپلکس **Ag-Ab** ← به سمت کبد و طحال حمل می کند ← توسط ماکروفاژ این کمپلکس ها فاگوسیتوز شده و مانع رسوب آن ها می شود.

✓ به علت نقص یا کمبود بعضی از **Prot** های سیستم کمپلمان و یا به علت ↑ برخورد با **Ag** ← ↑ کمپلکس ایمنی ← این کمپلکس ها پاکسازی نمی شوند ← در کلیه, مثانه رسوب می کند ← سیر کلاسیک را فعال می کند ← کمپلمان روی عروق فرد فعال شده باعث التهاب و فراخوانی (نوتروفیل, بازوفیل و ...) ← باعث تولید موادی می شود که به غشاء آن ناحیه آسیب می رساند و یا باعث ازدیاد حساسیت تیپ II می شود ← در نهایت بیماری **SLE^۶**

✓ در این بیماران گاه به علت رسوب قطعات کمپلمان و کمپلکس ها بر سطح گیرنده **CR₁** موجود در مشیمیه, تظاهرات عصبی هم به دنبال خواهد داشت.

✓ نقش مهم **C₃b** در **Clearing** است (در پاکسازی کمپلکس های ایمنی **Ag-Ab**)

✓ مانع تشکیل کمپلکس های ایمنی سنگین تر از ضریب رسوب **25s** می باشد ← قطعه **C₃b** با اتصال شبه استری به کمپلکس متصل شده ← ایجاد ممانعت فضایی از اتصال بیشتر **Ab** به **Ag** (**Steric hindrance**)

② کمک به فاگوسیتوز:

✓ **C₃b** در کمپلکس **Ag-Ab** که توسط **IgG** پوشیده شده باشد باعث تولید (**IFN-γ**) از سلول های گیرنده (همان هایی که **CR₁** داشتند) شده ← تقویت حضور ماکروفاژها

✓ در واقع { **C₃b, iC₃b, C₄b** } اوپسونین هستند ← کمک به عمل اوپسونیزاسیون ← چسبندگی ایمنی = **Immune adherence**

✓ **iC₃b** (در نهایت باعث فاگوسیتوز) به **CR₁** و **CR₃, CR₄** (این دو گیرنده موثرند بر عمل فاگوسیتوز) متصل می شود.

^۵ Hereditary angioedema

^۶ Systemic Lupus Erythematosus

- ✓ C_3b به CR_1 وصل می شود و باعث : کمک به فاگوسیتوز , $Clearing$ • کمک به ایمنی هومورال با تولید Ab از B سل ها
- ✓ CR_4 ← گیرنده iC_3b ← در سطح سلول های دندرتیک (شاخص شناسایی این سلول هاست) ← کمک به فاگوسیتوز
- ✓ CR_3 ← گیرنده iC_3b ← از خانواده اینتگرین ها ← در سطح سلول های نوتروفیل , بیگانه خوار تک هسته ای , ماست سل ها , NK سل ها ← کمک به فاگوسیتوز
- ✓ دو مکانیسم ① و ② , باعث پاسخ ایمنی ذاتی توأم با هومورال (تولید پادتن از B Cell) می گردد . باعث التهاب , بیگانه خواری و تولید Ab , حتی اگر MAC هم تشکیل نشد (در زمانی که کپسول و غشای ذرات بیگانه پیتیدی باشد .)
- ✓ ① و ② باعث : تولید Ab • التهاب • بیگانه خواری
- ③ کمک به ایمنی هومورال
- ✓ اگر C_3b و C_4b بر سطح سلول های خودی بنشینند , توسط پروتئین های مهارى نمی توانند به Bb (C_3b ← Bb) و C_2a (C_4b ← C_2a) متصل شوند و مانع ایجاد MAC می شود , اما توسط Factor I در پلاسما تجزیه شده و تولید iC_3b , C_3dg , C_3d را می کنند . C_3d ← اتصال به گیرنده CR_2 (CD_{21}) در سطح B سل ها ← تحریک آن ها ← تقویت تولید Ab (کمک به ایمنی هومورال) ← تولید Ab ← سیر کمپلمان
- ✓ نکته : $\{ C_3b Ag-Ab \}$ ← اتصال به CR_1 در سلول لنفوسیت B ← تولید Ab
- ✓ نکته : C_3d ← اتصال به CR_2 (CD_{21}) در سلول لنفوسیت B ← تولید Ab

یک جمع بندی :

مهم است که بدانیم :

- ✓ C_3b :
- فاگوسیتوز ← CR_1
- Clearing (نقش مهم C_3b) ← CR_1
- کمک به ایمنی هومورال ← CR_1
- ✓ iC_3b , C_4b , C_3b اوپسونین هستند .
- ✓ گیرنده های مهم در اوپسونین CR_3 و CR_4 است .
- ✓ C_3d ← کمک به ایمنی هومورال (تولید Ab) ← با گیرنده CR_2 (CD_{21})
- ✓ سیستم کمپلمان :
- حمله مستقیم به پاتوژن و لیز کردن آن (MAC)
- ایجاد التهاب و فراخوانی سلول های ایمنی (CR_1)
- کمک به سیستم هومورال و تولید Ab (CR_1 , CR_2)
- اوپسونین و کمک به فاگوسیتوز (CR_3 , CR_4)
- ✓ مسیر کلاسیک ← مکانیسمی از ایمنی هومورال
- ✓ مسیر Alternative و لکتین ← مکانیسمی از ایمنی ذاتی
- ✓ راه شنایی و فعال شدن :
- کلاسیک ← C_1q
- Alternative ← C_3b
- لکتین ← اتصال لکتین به قند مانوز در سطح باکتری ها و ویروس ها .

■ اما مطلب آخر : پروتئین های تنظیم کننده کمپلمان : الف) محلول در پلاسما , ب) در سطح سلول غشایی

الف) پروتئین های محلول در پلاسما شامل :

- Factor H (Co Factor I) ← (تنظیم کننده مسیر آلترناتیو) • مهار اتصال Bb به C_3b در سطح سلول های پستانداران
- Factor I ← (سرین پروتئاز در پلاسما) ← تجزیه C_3b , C_4b متصل به غشایی خودی اما در حضور CR_1 و MCP (پروتئین غشایی) به C_3b و C_3dg , C_3d
- C_4 -Binding Protein (C_4BP) ← مانع اتصال C_2 به C_4 و رسوب آن در روی غشاء می شود. (تنظیمی در مسیر کلاسیک)
- پروتئین پلاسمایی S (S Prot) ← مانع از تشکیل شدن MAC

ب) پروتئین های در سطح غشایی شامل :

- C_1 Inhibitor ← مهار سرین پروتئاز (C_1R , C_1S) • در واقع باعث مهار C_1 ← C_1NH • نکته : اگر مقدارش کم شود ← بیماری آنژیو اِدما
- MCP (Membrane Cofactor Prot) ← کوفاکتورهای H و I است .
- DAF ← فاکتور تسریع کننده زوال است و C_2b , C_4b را از روی سطح غشا بلند می کند .

• CD59 ← مانع تشکیل MAC

دستگاه اسکلتی

بافت شناسی

انواع بافت استخوانی :

- ✓ متراکم (Compact) : متراکم بدون حفره
- ✓ اسفنجی (Spongy) : دارای حفرات مرتبط به هم

استخوان دراز :

- ✓ انتهای پیازی شکل (اپی فیز) : استخوان اسفنجی که با متراکم پوشیده شده است .
- ✓ قسمت استوانه ای (دیافیز) : تقریباً به طور کامل استخوان متراکم و مقداری استخوان اسفنجی در حفره مغز استخوان استخوان کوتاه : هسته ای از استخوان اسفنجی که کاملاً توسط استخوان متراکم در بر گرفته شده است .
- ✓ استخوان پهن : از ۲ لایه بافت متراکم به نام صفحات (Plates) تشکیل شده که با یک لایه استخوان اسفنجی به نام دیپلوئه از هم جدا شده اند .
- حفرات اسفنجی ، حفره مغز استخوان و دیافیز ← حاوی مغز استخوان ←
- ✓ قرمز ← به وجود آورنده سلول های خونی
- ✓ زرد ← حاوی سلول های چربی

بافت استخوانی ←

- ✓ اولیه (Woven bone) : موقت ، نورهای نامنظم رشته کلاژن ، رنگ ناصاف ، بازوفیل ، تعداد استئوسیت ها زیاد ، نامنظم بزرگتر ، ماده معدنی کم
 - ✓ ثانویه (Lamellar bone) : نورهای منظم رشته کلاژن ، رنگ یکنواخت و اسیدوفیل ، تعداد استئوسیت کم ، منظم و کوچکتر ، ماده معدنی بیشتر
- نکته : تمامی استخوان های بدن به استخوان ثانویه تبدیل می شوند به جز : مجاور درزهای استخوان پهن • حفرات دندانی • محل اتصال برخی تاندون ها به استخوان

استخوان سازی داخل غشایی :

- ✓ منشا غالب استخوان های پهن و در غشاهای مزانشیمی رخ می دهد.
- ✓ مثل : استخوان های پیشانی و آهیانه جمجمه مانند : پس سری ، گیجگاهی و آرواره ها
- ✓ استخوان سازی داخل غشایی به رشد استخوان های کوتاه و ضخیم شدن استخوان بلند کوتاه می کند .
- ✓ در مرکز اولیه استخوانی که گروهی از سلول ها به استئوبلاست ها تمایز یافته اند ← ساخت ماتریکس توسط استئوبلاست ← کلسیکاسیون ← محصور شدن استئوبلاست ← تبدیل به استئوسیت ← محصور کردن حفره های دراز مویرگ ها ، سلول های استخوانی و تمایز نیافته ← ایجاد ساختمان اسفنجی ← ساخت سلول های مغز استخوان در مرکز آن ها
- ✓ نکته : بخشی که در روند استخوانی شدن شرکت نمی کنند به اندوستئوم و پریوستئوم تبدیل می شوند .

استخوانی شدن داخل غضروفی :

- ✓ این نوع استخوانی شدن درون تکه ای از غضروف هیالین انجام می شود و عمدتاً مسئول ساخت استخوان های کوتاه و بلند است .
- ✓ بافت استخوانی استوانه ای تو خالی که درون آن غضروفی است ← غضروف در یک روند تخریبی و برنامه ریزی شده همراه با بزرگ شدن سلول کلسیفیکاسیون ماتریکس می شود ← ایجاد ساختمان سه بعدی که بوسیله ماتریکس غضروفی کلسیفیه می شود (این مراحل در دیافیز آغاز می شود) ← وارد شدن سلول های اجدادی استخوان ← اتصال استئوبلاست ها به ماتریکس غضروفی کلسیفیه شده ← غضروف کلسیفیه بازوفیل و استخوان اولیه ائوزینوفیل به نظر می رسد ← ظاهر شدن مراکز استخوانی شدن ثانویه در اپی فیز ← ایجاد حفراتی در مراکز استخوانی اولیه و ثانویه و پر شدن با مغز استخوان
- ✓ نکته : در مراکز استخوانی شدن ثانویه غضروف در ۲ منطقه باقی می ماند :

- غضروف مفصلی (Articular cartilage) : که در سراسر عمر باقی می ماند .
- غضروف اپی فیزی : که مسئول رشد طولی استخوان است و در بزرگسالی از بین می رود .

غضروف اپی فیزی به ۵ ناحیه تقسیم می شود :

۱. ناحیه استراحت (Resting Zone) : شامل غضروف هیالین بدون تعمیرات مورفولوژیک
۲. ناحیه تکثیر (Proliferative Zone) : کندروسیت ها به سرعت تقسیم شده و ستون هایی از سلول های به هم فشرده و موازی با محور طولی استخوان تشکیل می دهند .

۳. ناحیه غضروف هیپوتروفیک (Hypertrophic Cartilage Zone) : شامل کندروسیت های بزرگ با تجمع گلیکوژن در سیتوپلاسم و ماتریکس جذب شده و تبدیل به دیواره های نازک بین کندروسیت ها می شود .
۴. همزمان با مرگ کندروسیت ها دیواره های نازک ماتریکس غضروفی توسط رسوب هیدروکسی آپاتیت کلسیفیه می شود .
۵. رشد طولی یک استخوان دراز ، با تکثیر کندروسیت های واقع در صفحه ی اپی فیزی در سمت مجاور اپی فیز صورت می پذیرد در همان حال کندروسیت های سمت دیافیزی صفحه رشد هیپوتروفی پیدا کرده و ماتریکس آن ها کلسیفیه شده و سلول ها می میرند پس استئوبلاست ها لا یه ای از استخوان اولیه را روی اسپیکول های غضروفی کلسیفیه به جای می گذارند .
- نکته :** رشد استخوان های جمجمه از طریق تشکیل بافت استخوانی توسط پروستئوم مابین درزها و پروستئوم روی سطح خارجی استخوان صورت می گیرد در عین حال جذب استخوانی در سطح داخلی انجام می شود .
- نکته :** رشد مغز باعث رشد جمجمه می شود .
- رشد استخوان های بلند :** افزایش طول تنه دیافیزی ← فعالیت استخوان سازی صفحه رشد • افزایش عرض تنه دیافیزی ← تشکیل استخوان توسط پروست
- نکته :** در خلال رشد و حتی در استخوان بالغ تخریب و بازسازی سیستم های هورس وجود دارد و تنوع زیادی در قطر مجرای هورس وجود دارد . بطوریکه سیستم های با تعداد کمی تیغه و یک مجرای مرکزی وسیع دید . هر سیستم از رسوب پی در پی تیغه ها که از محیط آغاز می شوند تشکیل یافته است بطوریکه سیستم های جوان تر مجاری وسیع تری دارند . تیغه های چرخشی داخلی و خارجی (سیستم آندوستی و پروستی) پیرامون حفره مغز استخوان و بلافاصله زیر پروست قرار گرفته اند . سیستم پروستی نسبت به آندوستی از تیغه های بیشتری برخوردار است .
- ترمیم شکستگی :** در جریان ترمیم لخته خونی ، بقایای سلولی و بستر آسیب دیده استخوان بوسیله ماکروفاژها بواسطه دیده می شود و پروست و آندوست پیرامون آن با تکثیر شدید سلول های پیش ساز استخوان پاسخ نشان می دهد بعد از شکستگی استخوان سازی داخل غشایی و داخل غضروفی همزمان وارد عمل می شوند و ترابکولاهای نامنظم تشکیل شده ، استخوان های نارس موقتاً انتهای (تاپ مجدد) استخوان شکسته را به هم متصل کرده و یک کال استخوانی (bone callus) را پدید می آورند . پس فشار طبیعی که در جریان ترمیم و در طول بازگشت تدریجی بیمار به فعالیت بر استخوان وارد می شود موجب شکل گیری مجدد کال استخوانی می گردد .
- نکته :** بافت استخوانی برخلاف سایر بافت های هم بند بدون تشکیل جوشگاه (Scar) بهبود می یابد .
- Bone remodeling :** استخوان ها دارای واحدی به نام BMU (Bone Remodeling Unit) هستند که واحد عملیاتی و ساختمانی استخوان بوده و روند Bone Remodeling در این واحد ها انجام می شود . این واحد ها در مراحل زندگی دچار اختلال در عمل و کاهش تعداد می گردند .
- Peak Bone Mass :** میزان استخوان ساخته شده و قبلی در هر زمان را توده استخوان یا Bone Mass می گویند . از بدو تولد تا حدود ۲۵ سالگی این میزان فزاینده بوده و از حدود ۴۵ تا ۵۰ سالگی در خانم ها و حدود ۶۵ سالگی در آقایان این توده کاهش می یابد . میزان توده استخوانی افراد در سنین حدود ۲۵ تا ۳۵ سالگی حداکثر مقدار خود بوده که تحت عنوان Peak Bone Mass نامیده می شود . ۹۰٪ P.B.M در حدود ۱۸ سالگی بدست می آید . افزایش ۵٪ P.B.M باعث کاهش شانس ۴۰٪ شکستگی در طول عمر می شود .
- نکته :** ۷۰٪ الی ۸۰٪ توده استخوانی توسط ژن و ۲۰٪ الی ۳۰٪ توسط فاکتورهای محیطی بدست می آید .
- در BMU مراحل زیر در روند Bone Remodeling طی می شود :**
۱. **مرحله استراحت (Quiescent) :** در هر ۲ جنس توده ثابت می ماند و استئوبلاست ها و استئوکلاست ها غیر فعال هستند .
 ۲. **مرحله Bone Resorption :** استئوکلاست ها وارد عمل شده و جذب استخوانی انجام می شود . تحریک استئوکلاست ها جهت انجام B.R توسط سایتوکاین های Proinflammatory انجام می گیرد .
 ۳. **مرحله تشکیل استئوید (Osteoid Formation) :** استئوبلاست ها توسط سیتوکین ها فعال می شوند . در دوران کودکی تا قبل از بلوغ تعادل به سمت B.F است به عبارتی B.F بیشتر از B.R . اما در سنین ۲۵ تا ۳۰ سالگی ، B.F تقریباً برابر با B.R است . کاهش دریافت کلسیم و یا کاهش جذب آن منجر به کاهش تولید استخوان و کاهش B.F شده و این امر موجب استی پروزی می شود .
 ۴. **مرحله معدنی شدن (Mineralization) :** با افزوده شدن مواد معدنی مثل هیدروکسی آپاتیت ساختمان استخوان استحکام می یابد و کامل می شود . اختلال در این مرحله باعث ایجاد بیماری استئومالاسی می شود .
- با انجام این مراحل تعادل طبیعی استخوان حفظ می شود . این دوره حدود ۲۰۰ روز طول خواهد کشید و بعد از آن استخوان در شرایط نرمال به مدت ۵۰۰ الی ۱۰۰۰ روز دوره استراحت و عدم فعالیت را نشان می دهد .

ایمونولوژی حساسیت‌ها

* توجه: موضوع ایمونولوژی دستگاه اسکلتی "ازدیاد حساسیت" هاست که با موضوع ایمونولوژی دستگاه بینایی مشترکات زیادی دارد، لذا مطالبی مشترک این دو دستگاه با هم ادغام شده‌اند و مطالب اختصاصی هر دستگاه در بخش مربوط به خودش آمده‌اند.

واکنش‌های ازدیاد حساسیت:

✓ تعریف: آن دسته از پاسخ‌های ایمنی که بروزشان به ضرر بدن بوده و معمولاً با آسیب‌های بافتی همراهند

✓ ویژگی‌ها:

- ایمنی اختصاصی در بروزشان نقش دارد.
- هیچ‌گاه در برخورد اول آنتی‌ژن با سلول‌های ایمنی، بروز نمی‌یابند. (پس وقتی از زمان بروز واکنش سخن می‌گوییم یعنی پس از برخورد مجدد)
- زمینه ژنتیکی دارند (همه شناس یکسانی برای ابتلا ندارند)
- ✓ انواع: (بر اساس عوامل شرکت‌کننده و زمان بروز پس از برخورد مجدد آنتی‌ژن)
 - تیپ I: (فوری و با واسطه IgE) = آلرژی
 - تیپ II: (سایتوتوکسیک)
 - تیپ III: (با واسطه کمپلکس‌های ایمنی یا بیماری کمپلکس ایمنی)
 - تیپ IV: (تاخیری)

✓ در سه دسته اول، شناسایی آنتی‌ژن توسط "آنتی‌بادی" انجام می‌شود ← ایمنی هومورال نقش دارد ← نقش TH₂ مهمتر است.

✓ در دسته چهارم، شناسایی آنتی‌ژن توسط "سلول‌های T خاخره‌ای" انجام می‌شود ← ایمنی سلولی نقش دارد ← نقش TH₁ مهمتر است.

۱. تیپ I:

مکانیسم:

۱. برخورد اول آنتی‌ژن با سلول‌های ایمنی ← تولید آنتی‌بادی (IgM و IgE های همگن (به جای IgG)) ← اتصال IgE به سطح ماست سل‌ها
 ۲. برخورد دوم آنتی‌ژن ← اتصال به قسمت Fc حداقل ۲ عدد IgE همگن به طوری که بین آن‌ها پل بزند ← تخلیه گرانول‌های ماست سل‌ها
- ✓ در افراد معمولی احتمال این که ۲ تا IgE همگن کنار هم بر سطح ماست سل قرار بگیرند بسیار کم است ولی در افراد آلرژیک این احتمال بالاست (نقش ژنتیک)
- ✓ با اتصال IgE به سطح ماست سل، نیمه عمر آن افزایش می‌یابد.

انواع: (بر اساس زمان بروز)

- فوری (Immediate) ← واکنش عروق به مواد شیمیایی
- دیررس (Late) ← دست به کار شدن سلول‌های التهاب

✓ ماست سل‌ها ۲ نوع گرانول دارند: ۱. پیش ساخته (Preformed) ۲. جدید ساخته شده (Newly)

دیررس	فوری	سلول‌های دخیل
آنوزینوفیل، TH ₂ و ماست سل‌ها	ماست سل‌ها	
جدید ساخته شده	پیش ساخته	گرانول‌های دخیل
لکوترین‌ها (LTS)، پروستاگلاندین‌ها (PGS)، ساتوکاین‌ها	هیستامین، TNF	مواد شیمیایی دخیل
آسم، آگزما، واسکولیت	کهیر، آلرژی غذایی، تب یونجه (رینیت آلرژیک)	مثال‌ها

مکانیسم:

✓ فوری: هیستامین ←

- relax شدن عضله ی صاف عروق ← گشاد شدن عروق ← جریان خون بیشتر ← قرمزی
- انقباض سلول‌های اندوتلیال عروق ← ایجاد فاصله بین آن‌ها ← نشت پلاسما ← تورم
- اثر بر اعصاب حسی پوست ← خارش
- قرمزی + تورم + خارش ← کهیر
- غدد اگزوکرین ← مثلاً: آبریزش بینی

○ اسپاسم عضلات صاف روده ← دل پیچه و حالت تهوع

✓ **دیررس:** PGS, LTS, سابتوکاین ها • کموتاکسی سلول های ایمنی نظیر ائوزینوفیل • التهاب و آسیب بافتی

☑ منظور از آلرژی همان واکنش های ازدیاد حساسیت تیپ I است. به آنتی ژن دخیل در آلرژی، آلرژن می گویند. ویژگی آلرژن ←

- یا پروتئینی باشد یا به یک پروتئین بچسبد.
- ایمنی ذاتی را تحریک نکند.

☑ مهمترین سابتوکاین برای تولید IgE, IL-4 است که از سلول های TH₂ ترشح می شود.

☑ TH₀ ←

• آنتی ژن غیر آلرژن ← تحریک ایمنی ذاتی ← تولید IL-12 ← TH₀ ← TH₁ ← عدم بروز آلرژی

• آلرژن ← تحریک ایمنی اختصاصی ← تولید IL-4 ← TH₀ ← TH₂ ← IL-4 (تحریک رشد و تمایز ماست سل ها) ← IgE ← بروز آلرژی

نتیجه گیری: IL-4 باعث تمایز TH₀ به TH₂ می شود، بعد TH₂ بوجود آمده با تولید IL-4، تولید IgE را تحریک می کند.

☑ در واکنش تیپ I دیررس، ماست سل نقش جرقه ی اولیه را دارد، سلول های مهم در این واکنش، ائوزینوفیل و TH₂ هستند.

انواع (بر اساس گستره ی بروز) ←

1. موضعی ←

a. آنافیلاکسی موضعی (مثل تست یک دارو زیر پوست)

b. بیماری اتوپیک (Atopic) (تظاهرات بالینی بیماری های آلرژیک که زمینه ی فامیلی دارند) ← بعضی کپیرها • رینیت آلرژیک (تب یونجه) • آلرژی

غذایی • درماتیت اتوپیک

2. سیستمیک ← آنافیلاکسی سیستمیک = شوک آنافیلاکسی (ورود آنتی ژن ها به گردش خون در اثر تزریقات یا گزش حشرات)

☑ **تئوری Hygiene:**

برخورد نوزاد و یا کودک با عوامل میکروبی (به غیر از RSV) باعث تولید سلول های T تنظیم کننده (T reg) می شود که TH₂ را سرکوب کرده و اجازه ی آلرژی را نمی دهد.

2. تیپ II (سابتوکسیک)

* توجه: این واکنش ربطی به سلول T سابتوتوکسیک ندارد، بلکه مظهر از سابتوتوکسیسته، آسیب و مرگ سلولی است.

مکانیسم:

واکنش علیه آنتی ژن متصل به سلول یا بافت ایجاد شده (آنتی می تواند خودی، بیگانه = دارو یا باکتری، جدید= حاصل از ترکیب خودی و بیگانه باشد) و منجر به آسیب سلولی و بافتی می شود.

☑ راه های آسیب به سلول که آنتی ژن را در سطح خودش دارد:

✓ کمپلکس Ag-Ab ← فعال کردن کمپلمان از راه کلاسیک ← تشکیل MAC (C₅b الی C₉) ← ایجاد سوراخ در غشای سلول

✓ فاگوسیتوز با واسطه اپسونیزاسیون به وسیله Ab (برای از بین بردن سلول های کوچک مثل RBC)

✓ ADCC (Antibody Dependant Cellular cytotoxicity) ← آنتی بادی بین آنتی ژن و سلول هائی نظیر ائوزینوفیل، ماکروفاژ، NKC ارتباط برقرار می کند.

مثلاً NKC ها با تولید "پرفورین" باعث سوراخ کردن سلول هدف می شوند.

نتیجه گیری: در تمامی این ۳ روش، آنتی بادی به عنوان واسط عمل می کند.

انواع (بر اساس نوع سلول های هدف)

1. سلول های خونی ← همیشه منجر به مرگ می شوند.

✓ RBC ← واکنش ناشی از انتقال خون ناسازگار • اریتروبلاستوز جنینی

✓ نوتروفیل ← نوتروپنی

✓ پلاکت ← ترومبوسیتوپنی

✓ لنفوسیت ← لنفوپنی

2. سلول های غیرخونی:

✓ اگر آنتی ژن، گیرنده سلول باشد ← اختلال در فعالیت سلول ←

▪ کاهش فعالیت ←

• آنتی پرنیسیوز = علیه فاکتور داخلی معده Ab ساخته می شود.

• میاستنی گراویس = تولید Ab علیه گیرنده ACh ← عدم حرکت عضله و ضعف عضلانی

▪ افزایش فعالیت ←

- تیروتوکسیکوز یا سندروم Grave = علیه گیرنده TSH آنتی بادی ساخته می شود • تولید هورمون های تیروئیدی بالاست ←
کلاژن زیاد در پشت چشم ← بیرون زدگی چشم ها از حدقه

✓ اگر آنتی ژن ، گیرنده سلول نباشد ← همیشه یک پاسخ التهابی شدید دیده می شود ←
مثال

- پمفیگوس : تولید Ab علیه دسموزوم های اتصالات بین سلولی سلول های اپی تلیال پوست و مخاط
- پمفیگوئید : تولید Ab علیه غشای پایه

۳. تیپ III

* با وجود این که در واکنش های تیپ I و II هم کمپلکس ایمنی داریم ولی تیپ III تنها واکنشی است که در آن رسوب کمپلکس های ایمنی را داریم .
مکانیسم :

کمپلکس های ایمنی در حالت عادی به طور مرتب بوسیله C_3b (از اجزای کمپلمان) پاکسازی می شوند و در کبد و طحال فاگوسیت می شوند (گیرنده C_3b , CR_1 است و بالاترین میزان این گیرنده در RBC هاست) . در فرد بیمار به ۲ دلیل این پاکسازی به خوبی صورت نمی گیرد و کمپلکس ها رسوب می کنند :

۱. زیاد بودن مقادیر کمپلکس های ایمنی (عدم کفاف پاکسازی کننده ها) ←
به علت
مثل

- عفونت مزمن ← هیپاتیت B ← رسوب کمپلکس ایمنی در جدار شریان های کوچک
- بیماری های خودایمنی

- لوپوس ← رسوب کمپلکس در عروق خونی پوست دست و صورت (بدن علیه فاکتورهای هسته ای آنتی بادی می سازد)
- آرتریت روماتوئید ← رسوب کمپلکس ایمنی در مفاصل (بدن علیه IgG , آنتی بادی می سازد)

• تومورها

• عضو پیوندی

• آنتی ژن های شغلی ← معمولاً " ریه ها " درگیرند .

• مصرف مداوم دارد .

۲. نقص سیستم پاکسازی کننده ←

• کمپلمان

• سیستم فاگوسیت کننده در طحال و کبد

پس از رسوب ، کمپلکس های ایمنی باعث القای نکرروز در بافت می شوند از ۲ طریق ←

۱. نوتروفیل ها به واسطه کموتاکسی به محل رسوب رفته و با اگزوسیتوز گرانول های خود را خارج کرده و باعث آسیب عروق و نکرروز آن ها می شوند .
۲. پلاکت های محل رسوب تحریک شده و لخته ایجاد می کنند که این ابتدا باعث ایسکمی و سپس در صورت تداوم باعث نکرروز بافت می شود .

خلاصه : تشکیل کمپلکس Ag-Ab ← رسوب کمپلکس Ag-Ab ← نکرروز

۴. تیپ IV (ازدیاد حساسیت تاخیری) = (Delayed Type Hypersensitivity (DTH)

* دلیل تاخیر در این واکنش این است که آغاز شناسایی آنتی ژن را لنفوسیت T انجام می دهد .
مکانیسم :

۱. در برخورد اول آنتی ژن ← APC ها (سلول های لانگرهانس ، دندریتیک ، ماکروفاژها) آنتی را به نزدیکترین گره لنفاوی می برند تا به لنفوسیت T عرضه کنند ← تولید سلول های خاطره ای T

۲. برخورد مجدد آنتی ژن ← عرضه ی آنتی ژن به لنفوسیت های TH_1 ← تولید سایتوکاین ها ($IL-2$, $IFN-\gamma$, $TNF-\beta$) ← جذب سلول های التهابی به منطقه ←
التهاب و آسیب دیدگی بافت

انواع :

۱. تماسی ← (ناشی از آلیاژهای کروم ، نیکل ، بعضی مواد شوینده ، لاتکس ، ...)
مثل

۲. توبرکولین (مصنوعی) ← تزریق عصاره ی باکتری ایجاد کننده سل ←
مثل
بعد از 48 ساعت
تورم سفت که قطر آن ارزش دارد .

۳. گرانولوماتوز (تولید غلافی از سلول های ماکروفاژ به دور باکتری ای که بدن قادر به از بین بردن آن نیست ← به این ماکروفاژها Giant cell می گویند) ← مثل giant cell arthritis

☑️ اگرما هم در تیپ I و هم در تیپ IV دیده می شود که فرق شان در زمان بروزشان است .

بیماری های ازدیاد حساسیت دستگاه اسکلتی عضلانی (که در خلال بحث به آن ها اشاره شده) :

✓ Type I ← واسکولیت

✓ Type II ← میاستنی گراویس

✓ Type III ← آرتریت روماتوئید

✓ Type IV ← giant cell arthritis

نوع واکنش	آنتی بادی های مهم	زمان رسیدن به حداکثر شدت پس از برخورد مجدد	عوامل مهم دخیل	سایتوکان های مهم
Type I	IgE	چند دقیقه	فوری ← ماست سل دیپرس ← ائوزینوفیل و TH ₂	IL-4
Type II	IgM , IgG	؟	کمپلمان (MAC) • فاگوسیت ها • ADCC (ائوزینوفیل • NKC • • ماکروفاژ)	-
Type III	IgM , IgG , IgE	۱۰-۸ ساعت	نوتروفیل ها , پلاکت ها	-
Type IV	-	حداقل ۲ و حداکثر ۳ روز	TH ₁	TNF-β , IFN-γ , IL-2

دستگاه تنفس

بافت شناسی

دستگاه تنفس :

- ✓ بخش هدایتی (**Conducting Portion**) : حفره بینی ، حلق بینی ، حنجره ، نای ، نایزه ها ، نایزک های انتهایی
- ✓ بخش تنفسی (**Respiratory Portion**) : نایزک های تنفسی ، مجاری آلونولی ، دهلیزها ، خانه های ششی

بخش هدایتی دستگاه تنفس :

- ✓ اعمال اصلی ← مسیری جهت ورود هوا به شش و برگشت آن • مطبوع کردن هوای دمی
- ✓ ساختار جدار از داخل به خارج : لایه اپی تلیومی • آستر مخاط (Lamina Propria) که شامل بافت هم بند کلاژنی ، الاستیکی و عضله صاف ، غضروف و غدد سروزی موکوسی است • ادوانتیس
- ✓ اپی تلیوم تنفسی : اپی تلیوم استوانه ای مطبق کاذب مژک دار است .
- ✓ سلول های موجود در اپی تلیوم تنفسی به ترتیب فراوانی : سلول های استوانه ای مژک دار (Ciliated Columnar Cells) • سلول های جامی موکوسی (Mucous gablet cells) • سلول های برسی (Brush cells) • سلول های قاعده ای یا کوتاه (Basal cells) • سلول های دانه کوچک (Small granule cells)
- ✓ نکته : از حفره بینی تا حنجره مناطقی از اپی تلیوم از نوع سنگفرسی مطبق است مثل اوروفارنکس ، اپی گلوت و چین های صوتی .
- ✓ فضای بینی شامل ۲ قست :

- **وستیبول (Vestibule)** : قدامی ترین و گشادترین قسمت • اطراف سطح داخلی پره های بینی غدد متعدد سباسه و عروق به همراه موهای کوتاه و ضخیم و ویریس (Vibrissae) وجود دارد . در داخل وستیبول اپی تلیوم حالت شاخی خود را از دست داده و به اپی تلیوم تنفسی تبدیل می شود .
- **حفرات بینی (Nasal fossae)** : شاخک های بینی (**Conchae**) ← فوقانی ، میانی و تحتانی هستند . که میانی و تحتانی بوسیله اپی تلیوم تنفسی پوشیده در صورتیکه شاخک فوقانی را اپی تلیوم تخصصی بویایی می پوشاند که باعث مطبوع کردن هوای دمی می شود • درون لامینا پروپریای شاخک ها شبکه های وریدی بزرگ به نام اجسام تورمی (Swelling bodies) قرار دارد که باعث اتساع مخاط شاخک و کاهش همزمان جریان هوا می باشد .
- ✓ **اپی تلیوم بویایی** : اپی تلیوم استوانه ای مطبق کاذب که شامل سلول های پشتیبانی (محتوی رنگدانه زرد رنگ که رنگ مخاط بویایی را به وجود می آورد) ← Supporting cells – قاعده ای و بویایی (حاوی مژک بلند و غیرمتحرک و حاوی نورون های دوقطبی) ← Olfactory cells – سینوس های اطراف بینی در استخوان های فرونتال ، ماگزبلا ، اتموئید ، اسفنوئید قرار دارند .

✓ **حنجره (Larynx) :**

✓ **غضروف های حنجره ای (Laryngeal Cartilages) ←**

- **هیالین** ← تیروئید (Thyroid) • کریکوئید (Cricoid) • قسمت عمده آریتنوئید (Arytenoids)
 - **الاستیک** ← اپی گلوت (Epiglottis) • کاننی فورم (Caneiform) • کورنیکولیت (Corniculate) • نوک آریتنوئید ها
- ✓ **اپی گلوت :**

- تمام سطح زبانی و قسمت راسی سطح حنجره ای ← اپی تلیوم سنگفرشی مطبق
- مابقی آن ← اپی تلیوم استوانه ای مطبق کاذب مژه دار

✓ **طناب های صوتی کاذب (False vocal cords)** یا **چین های وستیبولار** ← اپی تلیوم تنفسی معمولی

✓ **طناب های صوتی حقیقی (True Vocal cords)** ← اپی تلیوم سنگفرشی مطبق

✓ **نای (Trachea) :**

- اپی تلیوم تنفسی معمولی دارد . ۱۶ تا ۲۵ حلقه غضروف شفاف C شکل که انتهای باز آن در سطح خلفی است که توسط لیگامان فیبروالاستیک و عضلات صاف بهم متصل می شوند .

✓ **نکته :** لیگامان از باز شدن بیش از حد مجرا جلوگیری می کند و عضله صاف تنظیم قطر مجرا به به عهده دارد .

✓ **درخت نایزه ای (Bronchial Tree) :** نای ← ۲ نایزه یا برونش اولیه (Primary Bronchus) ← ۳ نایزه در ریه راست و ۲ نایزه در ریه چپ (نایزه های لوبی ←

تقسیم مکرر (Lobar bronchi) ← نایزه های کوچکتر ← نایزه های انتهایی (Terminal bronchi) ← نایزک های لوبولی ← ۵ تا ۷ نایزک انتهایی (Terminal bronchioles) ← نایزک های تنفسی (Respiratory Bronchioles)

- ✓ نکته: هر چه به سمت نایزک ها پیش می رویم ← کاهش غضروف , کاهش غدد , کاهش سلول های جامی , کاهش ارتفاع سلول های اپی تلیال , افزایش عضله صاف , افزایش بافت الاستیک
- ✓ نایزده ها **Bronchi** :
 - غضروف نایزده ها نامنظم تر است و در قست های برگتر حلقه کامل است , در لامینا پروپریای زیر اپی تلیوم لایه عضله صاف وجود دارد , لامینا پروپریا غنی از رشته های الاستیک و غدد سروزی موکوزی است .
- ✓ نایزک ها (**Bronchioles**) :
 - قطر ۵ میلی متر یا کمتر دارند • فاقد غضروف و غده مخاطی • سلول های جامی پراکنده • لایه عضلانی کاملتر
 - نایزک های بزرگتر ← اپی تلیوم استوانه ای مطابق کاذب مژک دار
 - نایزک های انتهایی کوچکتر ← اپی تلیوم استوانه ای ساده یا مکعب مژه دار
- ✓ نکته: اپی تلیوم نایزک های انتهایی فاقد سلول های جامی بوده و به جای آن حاوی سلول های کلارا (**Clara**) هستند که فاقد مژک بوده و میکروویلی های نامنظم و پراکنده دارند و دارای گرانول های ترشچی راسی هستند .
- ✓ نکته: بافت عضلانی نایزده ها و نایزک ها تحت کنترل عصب واگ و دشتگاه عصبی سمپاتیک هستند.
- بخش تنفسی دستگاه تنفسی :
- ✓ نایزک های تنفسی (**Respiratory Bronchiole**) : دیواره کاملی ندارند و توسط خانه های ششی (**Alveolus**) کیسه ای سوراخ می شوند . با اپی تلیال مکعبی مژک دار و سلول های کلارا پوشیده شده اند .
- ✓ در قسمت های انتهایی مژک ها دیده نمی شوند . اما عضله صاف و بافت هم بند الاستیک وجود دارد .
- ✓ مجاری آلوئولی (**Alveolar duct**) : از سلول های بسیار نازک آلوئولی پوشیده شده • رشته های رتیکولر از بازشدن بیش از حد و تخریب مویرگ های ظریف و دیواره نازک آلوئولی جلوگیری می کنند .
- ✓ خانه های ششی (**Alveoli**) :
 - در این کیسه ها اکسیژن و دی اکسید کربن بین خون و هوا مبادله می شود .
 - تیغه یا دیواره بین آلوئولی شامل ۲ لایه اپی تلیوم سنگفرشی است که مویرگ ها و بافت همبند غنی از رشته های الاستیک و رشته های کلاژن نوع III است .
 - لکوسیت ها , ماکروفاژها و فیبروبلاست ها هم یافت می شوند .
- ✓ نکته: غنی ترین شبکه مویرگی بدن در سپتوم بین آلوئولی است .
- ✓ سلول های نوع I یا سلول های آلوئولی سنگفرشی ۹۷٪ سطوح آلوئولی و ۳٪ باقی مانده را سلول های آلوئولی نوع II را می سازند .
- ✓ ماکروفاژ های آلوئولی : سلول های غباری (**Dust cells**)
- ✓ ترمیم پوشش آلوئولی : گاز NO₂ سبب تخریب سلو های آلوئولی می شود . متعاقب اثر این مواد و یا دیگر مواد سمی با اثر مشابه فعالیت میتوزی سلول های نوع II افزایش می یابد .
- ✓ جریان خون ریوی :
 - عروق تغذیه ای ← عمومی یا سیستیمیک , عروق برونکیال
 - عروق کارکردی ← ریوی یا پولمونر
- ✓ رشته های وایبران سمپاتیک و پاراسمپاتیک ریه را عصب دهی می کنند و رشته های آوران احشایی معمولی احساس درد را منتقل می کنند .
- ✓ پرده جنب (**Pleura**) : سروزی و ۲ لایه است . این ۲ لایه غشا متشکل از سلول های پوششی سنگفرشی ساده مزوتلیال هستند که بر روی لایه ای از بافت هم بند ظریف حاوی رشته های الاستیک و کلاژن قرار گرفته اند .

فیزیولوژی

Types of Respiration:

External respiration(occurs in the lungs) ✓

Internal respiration(occurs in the tissues) ✓

فیزیولوژی تنفس در دو عمل اساسی خلاصه می شود:

✓ اصلاح تغییرات فشار CO₂ و O₂ ناشی از متابولیسم بافتها - اگر از این تغییرات فشار در اطراف سلول جلوگیری نشود سلول خواهد مرد .

✓ تنظیم سریع (حاد) PH خون توسط تنظیم فشار CO₂)

سایر اعمال دستگاه تنفس:

✓ ایجاد فشار منفی در مدیاستن

✓ تبدیل آنژیوتانسین یک به آنژیوتانسین دو

✓ ایجاد زمینه برای تکلم

✓ فیلتر نمودن خون وریدی قبل از ورود به بطن چپ

✓ کمک به تنظیم حرارت بدن

✓ رابطه با سیستم تنظیم آب بدن

هفت مرحله در تنفس:

➤ برای آنکه عمل تنفس صحیح انجام شود باید در مراحل هفت گانه زیر مشکلی وجود نداشته باشد :

۱. فشار مناسب گازها در محیط خارج - Inspiratory Air

۲. تهویه - Ventilation

۳. گردش خون مؤثر - Perfusion

۴. انتشار - Diffusion

۵. انتقال - Transport

۶. تنفس سلولی - Internal respiration

۷. تنظیم - Regulation

➤ بنا بر این در بررسی بیماری که مشکل تنفسی دارد لازم است به اختلالات یک یا چند مرحله فوق توجه نماییم .

Inspiratory Air

Dalton's Law

the sum of the partial pressures of each gas species must equal the total pressure. ✓

BOYLE'S LAW

The pressure of a gas is inversely proportional to its volume ✓

More volume-less pressure ✓

Less volume - more pressure ✓

تهویه (Ventilation) :

تهویه یعنی پر و خالی شدن آلوئول ها از هوای تازه که این عمل توسط حرکات قفسه سینه که بوسیله پرده جنب به ریه ها وصل است انجام می شود.

✓ بخشی از حجم جاری که تبدلات گازی در ریه انجام نمی دهد فضای مرده آناتومیک نامیده می شود .

فضای مرده آناتومیک ۱۵۰ میلی لیتر می باشد.

قانون لاپلاس:

✓ فشار ایجاد شده در داخل هر آلوئول:

• با تانسین جدار (کشش سطحی) نسبت مستقیم دارد

• با شعاع آلوئول نسبت معکوس دارد

$$P = \frac{2 * WT (ST)}{r}$$

تقسیم جدار ناشی از کشش سطحی

شعاع دایره گوی

Perfusion:

اصولاً "Perfusion" یعنی خونرسانی به ریه ولی باید توجه کرد که برای ریه "Perfusion" موثر مهم است به این معنی که هر کجا که تهویه آلوئولی بیشتر است در آنجا گردش خون باید بیشتر شود.

انتشار: (Diffusion)

انتشار به معنی جابجایی گازها در طرفین غشاء تنفسی است. در واقع اگر تهویه و گردش خون ریه خوب باشد بدون دیفیوژن مناسب ارزشی نخواهند داشت مانند کسی که دچار ورم حاد ریه شده و سد دیفیوژن ضخیم گشته است.

انتقال: (Transport)

یعنی انتقال مواد مبادله شده از ریه به بافت و بالعکس که این عمل با واسطه خون صورت می گیرد.

تنظیم (regulation):

با توجه به تغییر لحظه ای نیاز متابولیکی بدن، فرایند تنفس نیز در هر لحظه نیاز به مجدداً تنظیم دارد.

سورفاکتانت:

- ✓ در اثر وجود ترکیبات خاصی (سورفاکتانت) در بین مولکولهای آب، میزان کشش سطحی به شدت کاهش می یابد و در نتیجه عمل دم با آرامی و بدون احساس خستگی قابل انجام خواهد بود .
- ✓ در صورت از بین رفتن سورفاکتانت، کشش سطحی بسیار زیاد شده و عمل دم به سختی قابل انجام خواهد بود
- ✓ سلولهای آلفونولار تیپ دو مسئول تولید سورفاکتانت می باشند-
- ✓ سورفاکتانت دارای ذراتی است که یک قطب چربی دوست و یک قطب آب دوست دارند. سرهای آب دوست در داخل مایع آلوئول قرار می گیرند و سرهای چربی دوست در جهت مخالف قرار گرفته و بین مولکولهای آب فاصله می اندازند.

Inspiration

- ✓ ورود هوا به داخل ریه را عمل دم می نامند (Inspiration) .
- ✓ دم آرام تنها به کمک عضله دیافراگم انجام می شود.
- ✓ دم عمیق علاوه بر دیافراگم با کمک عضلات دیگری انجام می شود:

- externalintercostals
- scalens
- sternocleidomastoid

- ✓ عضلات بین دنده ای داخلی هنگام انقباض در زمان بازدم باعث پایین کشیدن دنده ها می شوند .
- ✓ عضلات بین دنده ای خارجی با توجه به موقعیت متفاوت خود هنگام انقباض در زمان دم باعث بالا کشیدن دنده ها می شوند.

➤ کار ریوی سه جزء دارد:

- 1- کار کمپلیانسی
- 2- کار مقاومت بافتی
- 3- کار مقاومت راههای هوایی

جلسه دوم:

اسپیرومتری:

- ✓ به اندازه گیری حجم ها و ظرفیت های ریوی اسپیرومتری می گویند.

Volumes:

Tidal Volume (TV): 500 ml
volume of gas exchanged each breath

Inspiratory Reserve Volume (IRV): 3000 ml

maximum volume that can be inspired

Expiratory Reserve Volume (ERV): 1100 ml
maximum volume that can be expired

Residual Volume (RV): 1200 ml
volume remaining in the lungs and airways following a maximum expiratory effort

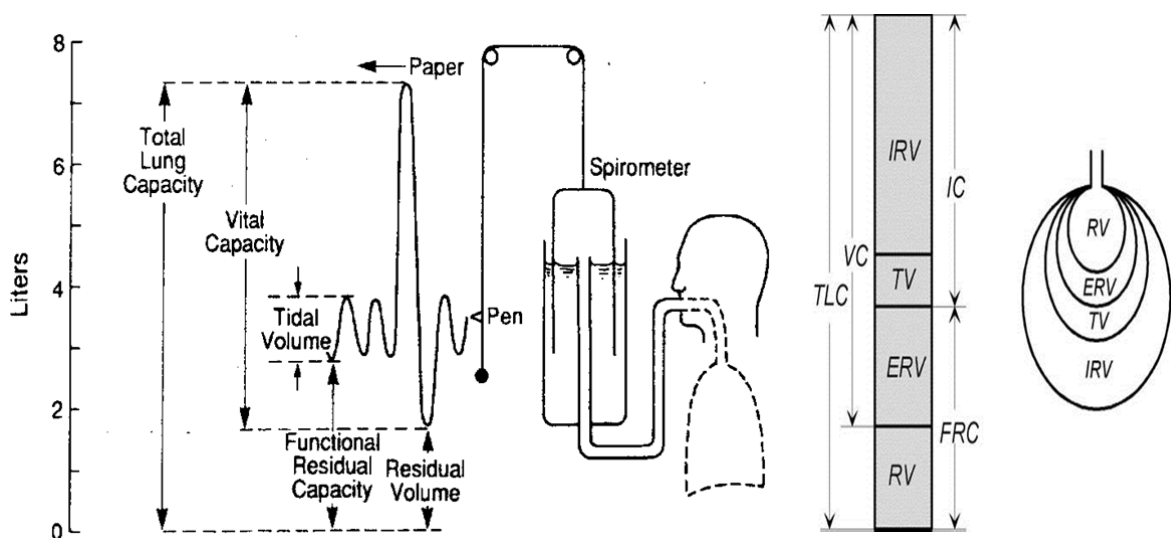
Capacities:

Vital Capacity (VC)= 4600 ml
maximum volume of gas that can be exchanged in a single breath
VC = TV + IRV + ERV

Total Lung Capacity (TLC)= 5800 ml
maximum volume of gas that the lungs (and airways) can contain
TLC = VC + RV

Functional Residual Capacity (FRC)= 2300 ml
volume of gas remaining in the lungs (and airways) at the end expiration
FRC = RV + ERV

Inspiratory capacity (IC)= 3500 ml
maximum volume of gas that can be inspired from the end expiratory position
IC = TV + IRV



ارزش RV و FRC در فیزیولوژی تنفس:

با FRC ترکیب شده CO₂ آن افزایش می یابد.

مانع از این می شود که هوایی که دارای CO₂ پایین است، یکدفعه در مقابل خون قرار بگیرد

جلوگیری از آلكالوز

آمنتها اليه در بیماری های ریوی (ویژگی ها و مقایسه با حالت نرمال):

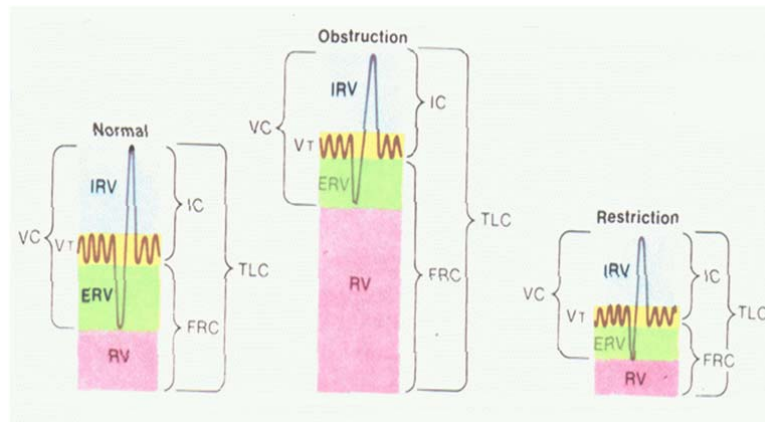
✓ بیماری های **restrictive**:

- از بین رفتن بخشی از حجم های ریه بر اثر تخریب پارانشیم ریه در اثر بیماری های شغلی، عفونی (سل و...) و سیگار
- کم شدن همه حجم ها در نمودار نسبت به حالت نرمال (TV تغییر نمی کند چون TV نیاز متابولیکی را تامین می کند)

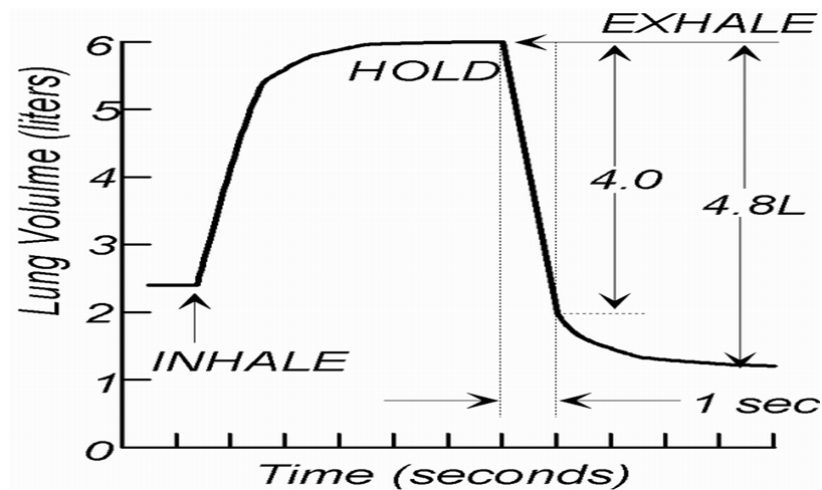
✓ بیماری های **obstructive**:

- تنگی و بسته شدن راه های هوایی

- بیماری های آلرژیک مثل آسم
- Spirometer کمک چندانی به تشخیص نمی کند. (چون نمی توان RV را اندازه گرفت)
- برای تشخیص باید به سرعت خروج هوا (FEV₁) توجه کرد
- کمی حجم های ریوی کمتر در نمودار دیده می شود. (تفاوت زیادی با نرمال ندارد)

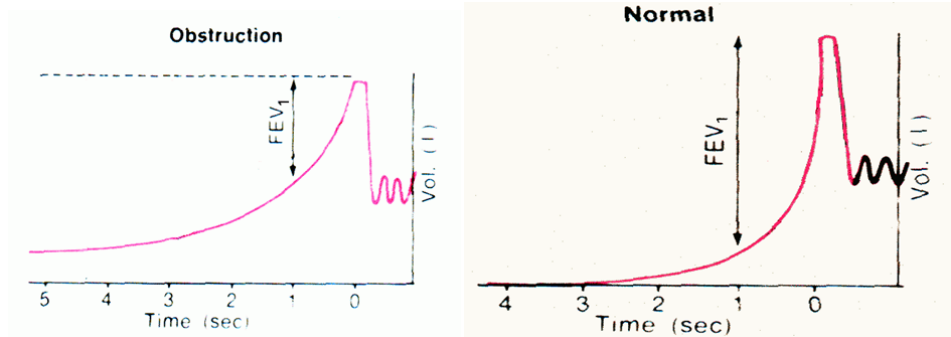


تست تشخیص بیماری های obstructive:



✓ از بیمار خواسته می شود که دم عمیق (رسیدن به TLC) و سپس بازدم پر قدرت انجام دهد
 اندازه گیری FEV₁ ←
 FEV₁ (forced expiratory capacity) = حجم هوایی که در ۱s اول (از شروع بازدم عمیق تا ۱ ساعت بعد) خارج می شود.

مقایسه منحنی فرد سالم و بیمار:



فرد سالم: (FEV₁/FVC×100=80%)

○ باید بتواند در ثانیه اول ۸۰-۸۵٪ از هوا را خارج کند.

○ تا ثانیه ۷۲.۴ خارج می شود

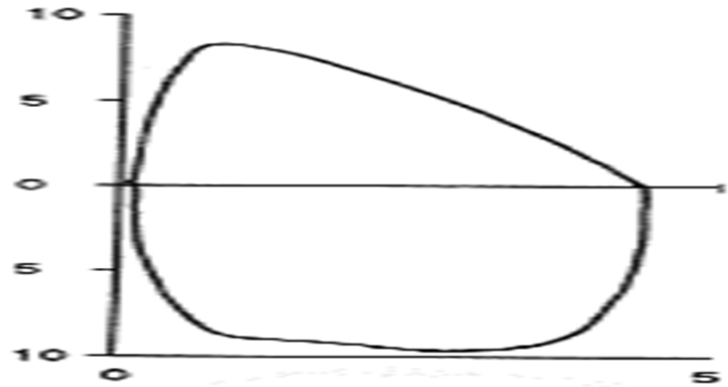
فرد بیمار: $(FEV_1/FVC \times 100 = 50\%)$

○ در بیمار مبتلا به آسم ۴۷٪ و در بیمار مبتلا به آسم حاد به ۲۰٪ نیز می رسد

○ خروج هوا تا ثانیه ۵ ادامه دارد

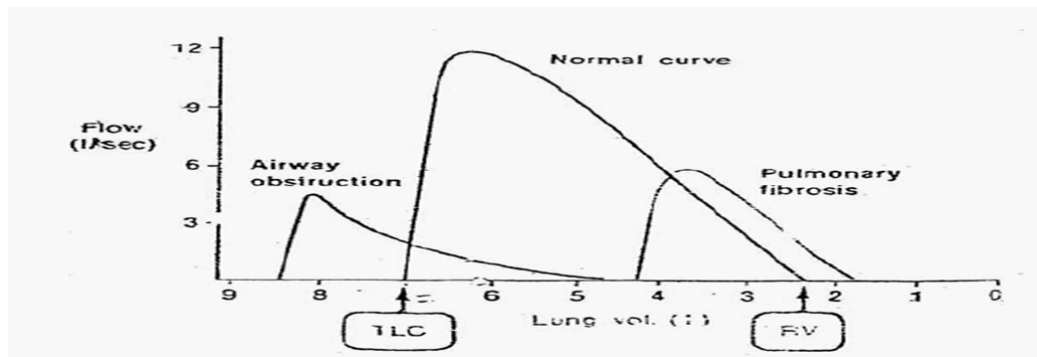
✓ به شیب ۲ نمودار دقت کنید.

Flow-volume curve:



اختلالات منحنی flow-volume:

(جهت مطالعه بیشتر به فصل ۴۲ گایتون ۲۰۰۶ مراجعه نمایید)



نمودار سمت راست (بیماری restrictive):

✓ TLC و RV کاهش می یابد

✓ حتی با بیشترین حد تلاش بازدمی، حد اکثر فشار بازدمی نمی تواند به اندازه منحنی نرمال بالا برود (به علت اینکه ریه ها نمی توانند تا حداکند حجم نرمال خود

باز شوند)

✓ EX:

○ بیماری های فیبروز ریه (سل، سیلیکوز)

○ بیماری هایی که تغییر حجم قفسه سینه را محدود می کنند (کیفوز، اسکولیوز، پلورزی فیبروتیک)

نمودا سمت چپ (بیماری obstructive):

- ✓ بازدم بسیار مشکل تر از دم (علت: تمایل راه های هوایی به بسته شدن توسط فشار مثبت اضافه ای که در قفسه سینه برای بازدم مورد نیاز است، به شدت افزایش می یابد. در مقابل، فشار منفی اضافی فضای جنب که به هنگام دم ایجاد می شود، عملاً همزمان با باز کردن آلیوول ها، راه های هوایی را تحت کشش قرار می دهد و باز نگه می دارد)
- ✓ اثر بالا باعث افزایش TLC و RV در مقایسه با حالت نرمال می شود
- ✓ به علت انسداد راه های هوایی و به این علت که در این بیماری، راه های هوایی نسبت به راه های هوایی طبیعی خیلی زود مسدود می شوند، حداکثر جریان بازدمی کاهش می یابد
- ✓ EX:
- آسم
- انسداد جدی راه های هوایی، در برخی مراحل آمفیزم هم اتفاق می افتد

نقش سیستم سمپاتیک:

- ✓ موادی مانند اپی نفرین و نوراپی نفرین (بتا آگونیست) باعث شل شدن عضلات صاف و گشاد شدن راههای هوایی می شوند.
- ✓ در درمان بیماران آسماتیک نیز از همین ترکیبات استفاده می شود.

نقش سیستم پاراسمپاتیک:

- ✓ گیرنده های موسکارینی کولینرژیک که عضلات صاف در صورت تحریک شدن باعث انقباض و تنگی راههای هوایی خواهند شد.
- ✓ آتروپین به عنوان یک ترکیب آنتی موسکارینیک می تواند در درمان بیماران آسماتیک نقش داشته باشد.
- ✓ مسمومیت با ترکیبات آنتی کولین استراز به دلیل تحریک شدید سیستم کولینرژیک باعث تنگی راههای هوایی و افزایش ترشحات آنها شده و باعث احساس تنگی نفس شدید می شود. همچنین با فلج سیناپس عصب و عضلات تنفسی تهویه ریوی را تضعیف می کند. مسمومیت شدید با ترکیبات آنتی کولین استراز باعث دپرسیون مرکز تنفسی می گردد.

سیناپس کولینرژیک:

- ✓ موسکارینی: در عضلات صاف و غدد ترشحاتی راه های تنفسی
- ✓ نیکوتینی: در motor end plate

پس ۲ راه برای درمان بیماران آسماتیک:

- ✓ تحریک سمپاتیک
- ✓ مهار پاراسمپاتیک

➤ از اختلالات ventilation، هموتوراکس (تجمع خون در فضای جنب) می باشد که درمان آن **under- water drainage of chest** است. جلسه سوم:

Perfusin:

Compliance (قابلیت پذیرش):

- ✓ نسبت تغییرات حجم (dv) به تغییرات فشار (dp)
 - ✓ Compliance شریانها کم و وریدها بالاست.
 - ✓ شریانها دارای دیواره سفت و الاستیسیتیه بیشتری هستند، فشار زیادتری را تحمل می کنند، حجم کمتری را در خود جای می دهند و فشار آنها سریع بالا می رود.
 - ✓ وریدها بر خلاف شریانها دیواره بسیار نازک (مشابه بادکنک) دارند و با وارد آمدن فشار به سرعت تغییر جسم می دهند.
 - ✓ در گردش خون ریوی بر خلاف systemic شریانها دارای compliance بالایی هستند.
 - حجم زیادی از خونرا در جای می دهند و فشار زیاد بالا نمی رود
- کلفتی بطن راست ۱/۳ بطن چپ و مقاومت عروق ریوی ۱/۳ مقاومت عروق systemic است.

- فشار خون ریوی ۸/۲۵ mmHg است.

در دوران جنینی:

- ✓ اندازه ۲ بطن مساوی (چون گردش خون ریوی کار نمی کند و ریه collapse کرده است).
- ✓ تکامل بطنها بدلیل جریان خون و ضربان قلب است.
- ✓ ۲ مسیر ارتباط دهنده ۲ سیستم چپ و راست قلب

- سوراخ بین ۲ دهلیز

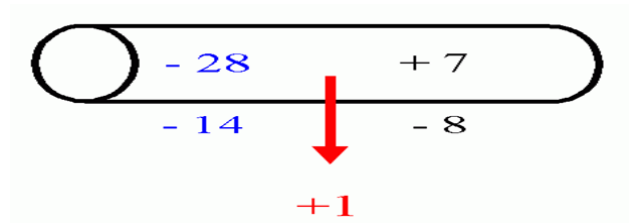
- مجرای شریانی (ارتباط دهنده آئورت و شریان ریوی)

- ✓ بطن راست و چپ به موازات هم خون را وارد یک شریان می کنند.

بعد از تولد و به محض شروع شدن اولین تنفس:

- ✓ در مدت کوتاهی تمام فیزیولوژی قلب از یک حالت به حالت دیگر تبدیل می شود.
- ✓ مجرای شریانی رفته رفته از بین می رود.
- ✓ بطن راست فقط در مقابل شریان ریوی مقاومت می کند.

فشارها در مویرگ ریوی: (جهت مطالعه بیشتر به فصل ۳۸ گایتون ۲۰۰۶ مراجعه نمایید)



در رگ:

- ۲۸ mmHg فشار اسمزی کلونیدی پلازما (مانع از خروج مایعات از رگ می شود)
- +۷ mmHg فشار هیدروستاتیک یا فشار پمپ (در بافتهای محیطی ۱۷ است)

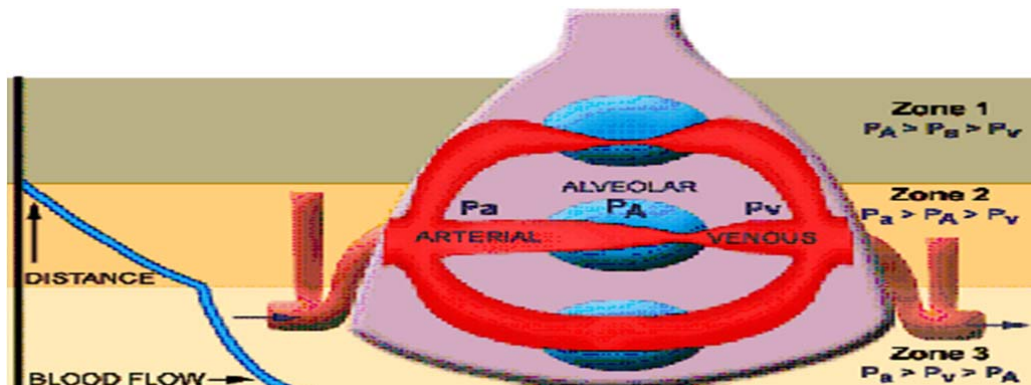
در مایع میان بافتی:

- ۱۴ mmHg فشار اسمزی کلونیدی مایع میان بافتی (در بافتهای محیطی کمتر از نصف این مقدار)
- ۸ mmHg فشار منفی مایع میان بافتی (در ریه کمی منفی تر از این فشار در بافتهای زیر پوستی محیطی).

➤ فشار متوسط فیلتراسیون = نیروهای رو به خارج از رگ - نیروهای رو به داخل رگ

$$7 + 14 + 8 - 28 = +1 \text{ mmHg}$$

نواحی ۱، ۲، ۳ جریان خون در ریه: (جهت مطالعه بیشتر به فصل ۳۸ گایتون ۲۰۰۶ مراجعه نمایید)



- ✓ در وضعیت ایستاده به علت نیروی ثقل جریان خون ریه از قله ها به سمت قاعده تدریجا افزایش می یابد که این تفاوت تا سه برابر میرسد.
- ✓ فشار خون عادی شریان ریوی جهت باز نگاه داشتن کلیه مویرگهای آئولنی کافی است.

ناحیه ۱ خون در هیچ بخشی از چرخه قلبی در این ناحیه جریان ندارد. چون فشار مویرگهای آلوئولی این ناحیه از ریه هیچ گاه در طول چرخه قلبی به بالاتر از فشار آلوئولی نمی رسد.

ناحیه ۲ جریان خون متناوب تنها در طول قله های فشار شریانی ریه بوجود می آید، چون در این هنگام فشار سیستولیک از فشار هوای آلوئولی بیشتر است، در حالی که فشار دیا ستولیک کمتر از فشار هوای آلوئولی می باشد.

ناحیه ۳ جریان خون مداوم، چون فشار مویرگ های آلوئولی در تمام طول چرخه قلبی بیشتر از فشار هوای آلوئولی باقی می ماند.

➤ در حالت طبیعی ریه فقط شامل نواحی گردش خون ۲، ۳ است:

ناحیه ۲ (جریان متناوب) در قله ریه ها

ناحیه ۳ (جریان مداوم) در تمام قسمت های پایین تر

➤ هنگامی که فرد دراز کشیده است، هیچ بخشی از ریه بیش از چند سانتی متر بالاتر از سطح قلب قرار نمی گیرد در این وضعیت جریان خون در یک فر طبیعی در کل نواحی ریه از جمله تله ریه ها به صورت ناحیه ۳ می باشد.

اثر هیپوکسی:

- ✓ در گردش خون Systemic هر بافتی که در معرض هیپوکسی قرار بگیرد، باید گردش خونش را بیشتر کند تا هیپوکسی اصلاح شود.
- ✓ در شرایطی که تهویه بخش هایی از ریه در اثر عفونت و التهاب و یا انسداد راه های هوایی کاهش یابد گردش خون آن ناحیه به شدت کاهش یافته و در نتیجه گردش خون شریانی ریوی عمدتاً به سمت نواحی سالم ریه شیفت پیدا می کند و اکسیژن گیری خون کاهش چندانی نمی یابد.
- ✓ از فاز جنینی گیرنده های ریه در برابر هیپوکسی تنگ می شوند.
- ✓ اگر هر ۲ ریه درگیر شوند. (مثل آسم که هر ۲ ریه را درگیر می کند و یا مصرف سیگار به صورت طولانی مدت)، خون به طرف دیگر shift داده نمی شود چون طرف سالمی وجود ندارد. در این افراد فشار خون شریانی ریوی به منظور جبران حالت بالا می رود که به آن pulmonary hypertension گفته می شود.

افزایش مقاومت شریانی ریوی ضخیم شدن جدار عروق ریوی برای جبران مقاومت نارسایی قلب راست ایجاد عارضه قلب ریوی

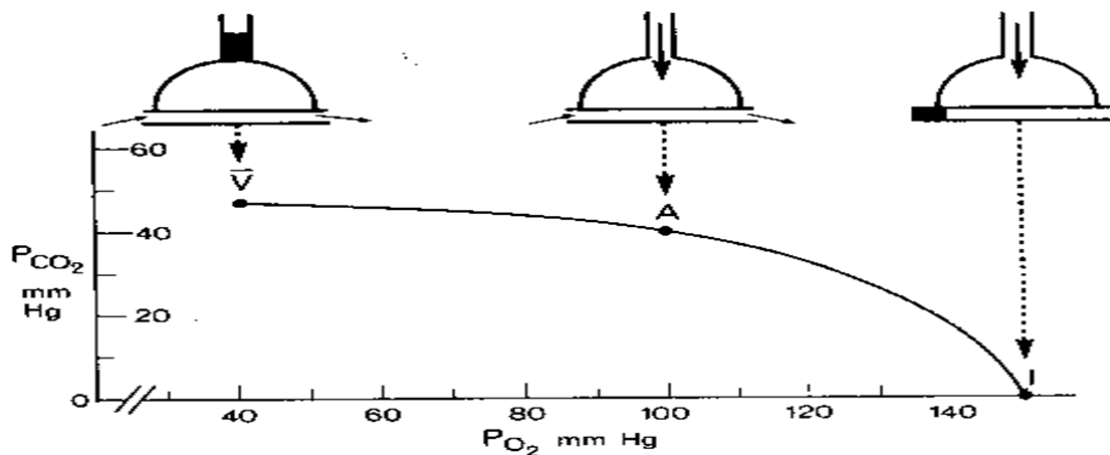
✓ در قلب ریوی، قلب راست نارسا است و به خوبی پمپ نمی کند (خون و مایعات درون بافتها باقی می ماند).

• قلب از ابتدا سالم بوده و مشکل ریه باعث بیماری شده است.

• درمان دادن اکسیژن بیشتر از حد بافت ریه

Physiological dead space:

- ✓ هر گاه آلوئول های ریوی گردش خون بدی داشته باشند ولی تهویه آنها خوب باشد فضای مرده فیزیولوژیک بوجود آمده است. در این صورت هوای وارد شده در آلوئول تبادلات گازی انجام نمی دهد و لذا این بخش از حجم آلوئول ها عملاً به عنوان فضای مرده محسوب می شوند.



➤ در این شکل تغییرات نسبت تهویه به جریان خون و نیز مقادیر فشار اکسیژن و دی اکسید کربن خون شریانی مشخص می باشد.

-وضعیت نرمال (نقطه A):

فشار اکسیژن و دی اکسید کربن خون شریانی به اندازه طبیعی می باشد.

-نقطه V

تهویه بد ولی گردش خون خوب است در این حالت نسبت میل به صفر پیدا می کند .

-نقطه|

تهویه خوب ولی گردش خون بد است در این حالت نسبت میل به بینهایت پیدا می کند.

: Anatomical dead space

✓ بخشی از حجم جاری که تبدلات گازی در ریه انجام نمی دهد فضای مرده آناتومیک نامیده می شود . (RV)

: Physiological shunt

✓ هر گاه آلوئول های ریوی گردش خون خوبی داشته باشند ولی تهویه آنها بد باشد شانت فیزیولوژیک بوجود آمده است.

✓ در این صورت خون حین عبور از مجاور آلوئول تبدلات گازی انجام نمی دهد و به اصطلاح شانت می شود.

: Anatomical shunt

در ۲ محل وجود دارد:(کاهش فشار O₂ قلب چپ)

✓ خون وریدهای برونشیاال و پلورا مثل بقیه قسمتهای بدن به دهلیز راست می ریزد. اما برخی از وریدهای زیر برونشیاال که در مجاورت آلوئول ها قرار دارند، مستقیماً به

وریدهای Pulmonary (خون روشن) می ریزند.

✓ وریدهای Thebesian که مربوط به متابولیسم میوکارد هستند و به جای مسیر کرونری مستقیماً به بطن چپ می ریزند.

: Diffusion

PH ₂ O	PCO ₂	PO ₂	
۳/۷	۰/۳	۱۵۹	هوای جو
۴۷	۰/۳	۱۴۹	راه های هوایی
۴۷	۴۰	۱۰۴	آلوئول

قانون هنری :

➤ حجم گاز حل شده در یک مایع برابر است با حاصلضرب:

-فشار گاز

-ضریب انحلال گاز

اکسیژن 0.024

ازت 0.012

دی اکسید کربن 0.57

➤ ضریب انحلال ازت نصف اکسیژن و ضریب انحلال دی اکسید کربن ۲۰ برابر اکسیژن می باشد.

➤ سرعت انتشار یک گاز از میان لایه های بافت به عوامل زیر بستگی دارد:

Diffusion

$$D \propto \frac{\text{قابلیت انحلال} \times \text{سطح تماس} \times \Delta P}{\text{وزن ملکولی گاز} \times \sqrt{\text{ضخامت}}}$$

▪ سطح تماس ریه ۱۰۰ متر مربع

▪ ضخامت بافت کمتر از نیم میکرون

در مویرگهای ریه در ۱/۳ ابتدای آن diffusion آنقدر عالی است که تبادلات اکسیژن بصورت کامل انجام می شود و ۲/۳ باقیمانده آن reserve است برای شرایط بیماری و ورزش

CO₂ بسیار سریعتر در ۱/۴ اولیه آلوئول تبادلات خود را انجام می دهد(ضریب انحلال بیشتر).

- 1mmHg PO₂ : 0.003 mlO₂/100 ml blood →
600 mmHg Po₂: 1.8 ml o₂ /100 ml Plasma (1)
- 600 mm Hg Po₂ : 1.39 ml o₂/1gr Hb
600 mmHg Po₂ :20.8 mlO₂/15gr Hb (2)

✓ در فشار 600 mm Hg ، بیشترین مقدار Hb یعنی ۱۰۰٪ اشباع می شود.

(1), (2) → 600 mm Hg Po₂ { 1.8 ml o₂ /100 ml Plasma
 20.8 mlO₂ / 15gr Hb

22/6 mlO₂/100 ml plasma- 15 gr Hb

اگر همین معادلات را در فشار ۱۰۰ mm Hg حساب کنیم:

در ۱۰۰mmHg در { * plasma : 0.3 ml o₂/100 ml plasma
 * Hb : 19.4 mlO₂/ 15 gr Hb
 * Blood : 19.7 ml o₂ / 100 ml Blood – 15 gr Hb

➤ مشاهده می شود که تفاوت زیادی با حالت قبل ندارد.

جلسه ۴

✓ هموگلوبین بصورت تترامریک است و بصورت زیر نمایش داده میشود:

- هموگلوبین بالغین : (A)آلفا دو - بتا دو
- هموگلوبین جنینی : (F)آلفا دو - گاما دو

✓ تولد: ۸۰ درصد F

4 ماهگی ۱۰ درصد F

➤ بخش هم از ملکول هموگلوبین دارای یک آهن دو ظرفیتی است و اگر تحت تاثیر داروها و یا سموم اکسید کننده به آهن سه ظرفیتی تبدیل شود خواص فیزیولوژیک هموگلوبین از بین میرود.

BPG

✓ با زنجیره بتا ترکیب می شود و باعث تضعیف پیوند اکسیژن و آهن می شود.

✓ میل ترکیبی کمتری با زنجیره گاما نسبت به بتا دارد.

:Met-Hb

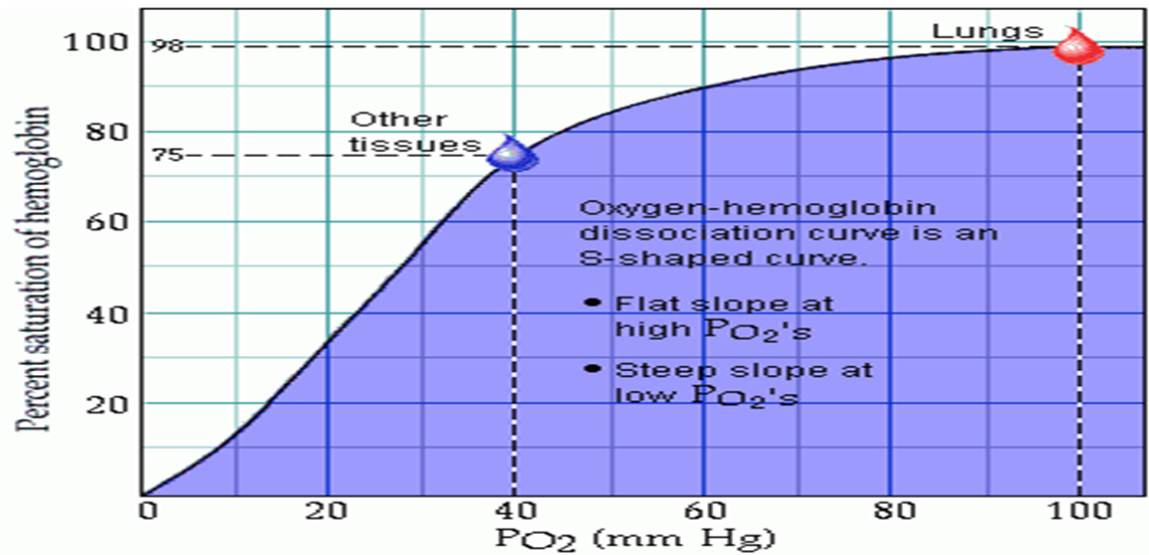
✓ دارای آهن ۳ ظرفیتی است که توانایی انتقال دی اکسید کربن و اکسیژن را ندارد

✓ در بدن ما ۱-۲٪ Met-Hb وجود دارد

✓ یکی از داروهای پر مصرف برای بیماران قلبی که دچار درد قفسه سینه می شوند، گروه نیترات ها هستند که به صورت قرص زیر زبانی مصرف می شوند واز عوارض آن ها ایجاد Met-Hb است.

اثر بوهر: (جهت مطالعه بیشتر به فصل ۴۰ گایتون ۲۰۰۶ مراجعه نمایید)

هموگلوبین در محیط اسیدی بافتها با سهولت بیشتری اکسیژن از دست می دهد (بیش از آنچه مربوط به اختلاف فشار اکسیژن است) این پدیده به اثر بوهر معروف است.



این منحنی به ۴ قسمت تقسیم می شود:

۲۰-۰

۴۰-۲۰

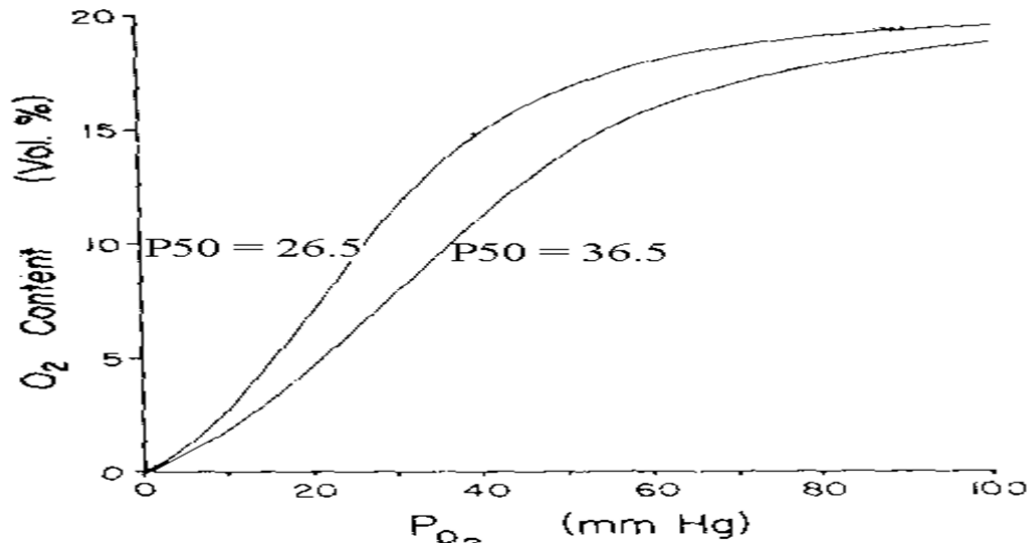
۸۰-۴۰

۱۰۰-۸۰

- ✓ وقتی خون به بافت ها می رسد، فشار O_2 کاهش می یابد، بنابراین این O_2 به سرعت در بافت های اطراف دیفیوز می شود ($P_{O_2}=40\text{mmHg}$)
- ✓ در این حالت، Hb ، 75% از O_2 اشباع است (اگر فشار بافت یکدفعه پایین بیفتد، O_2 را از همین ظرفیت 75% تامین می کند)
- ✓ حساسیت قسمت ۳ بیشتر است یعنی با تغییر ناچیز فشار O_2 تغییر شدید O_2 شدن Hb صورت می گیرد

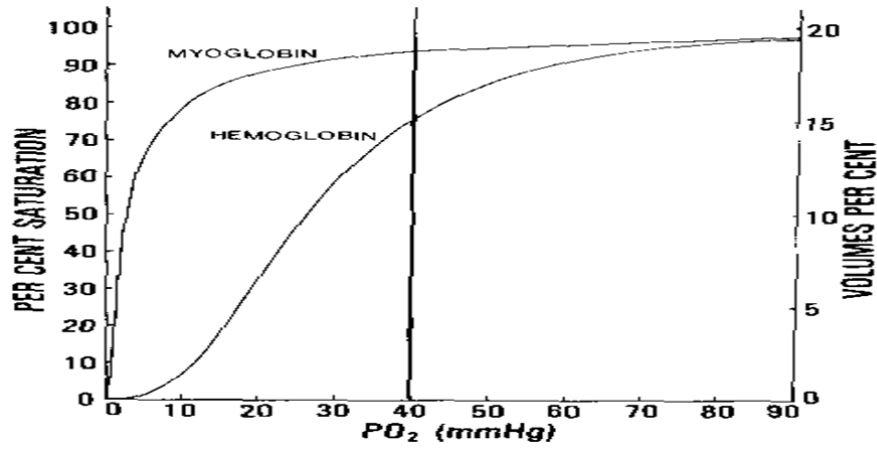
P50:

P50 عبارت است از فشار اکسیژنی که ۵۰ درصد هموگلوبین را اشباع نماید.



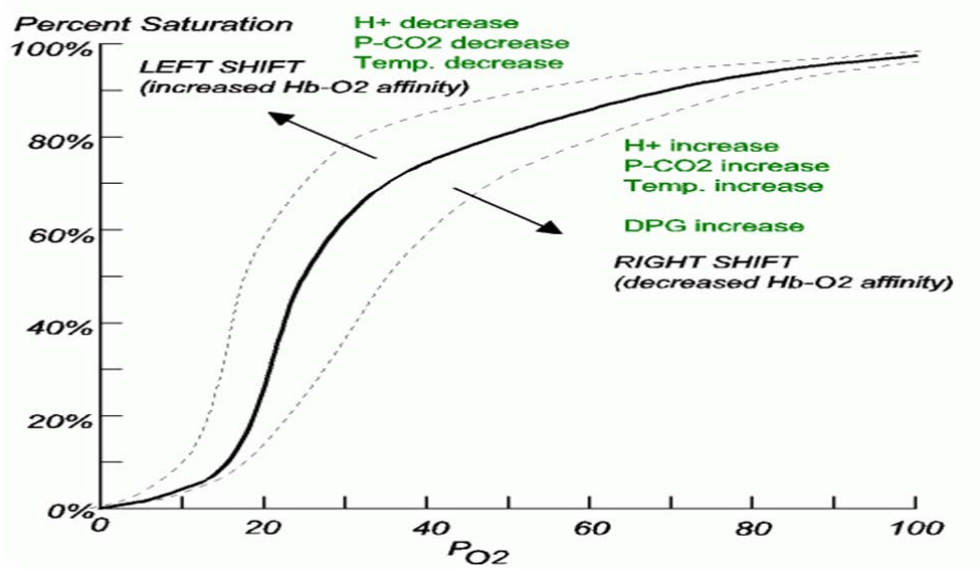
- ✓ اگر در فردی به علت سم یا...، P50 از ۲۶.۵ به ۳۶.۵ برسد، در واقع منحنی به سمت راست shift پیدا کرده است و در این حالت، اکسیژن را در بافت ها راحت تر آزاد کرده و در ریه سخت تر می گیرد
- ✓ در حالت shift به چپ، اکسیژن سخت تر آزاد شده و راحت تر گرفته می شود

هموگلوبین به عنوان یک منبع ذخیره اکسیژن داخل سلولهای عضلانی است.



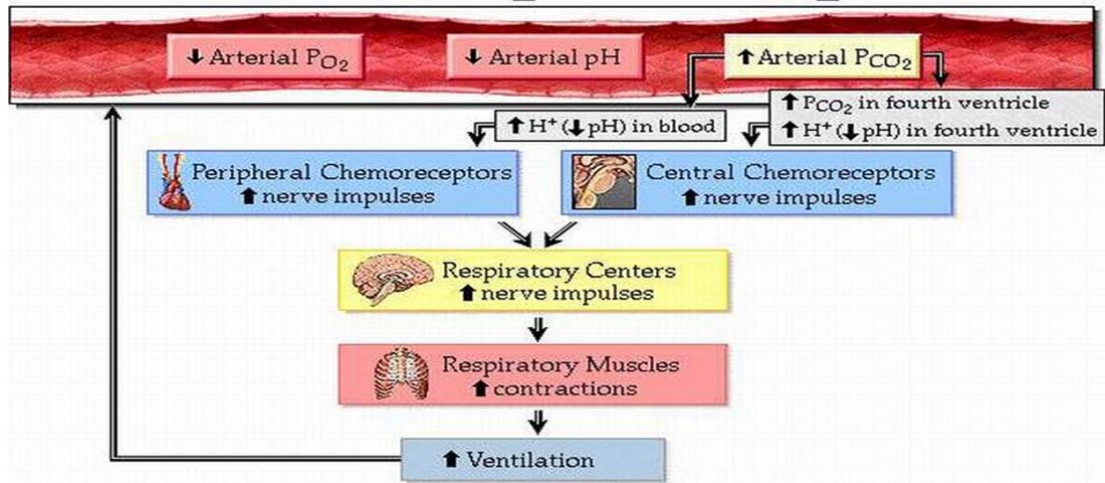
- ✓ منحنی میوگلوبین هذلولی است و به شدت به سمت چپ شیفت دارد (سریع اکسیژن را می گیرد ولی به راحتی آزاد نمی کند)
- ✓ در میوگلوبین آزادسازی اکسیژن بسیار سخت است مگر در فشار های بالا

➤ عواملی که باعث شیفت منحنی اشباع Hb به چپ و راست می شوند، در نمودار توضیح داده شده اند



کنترل تنفس:

(این مبحث در فصل ۴۱ کتاب گایتون به صورت مفصل توضیح داده شده ، خلاصه اونو می تونید تو درسنامه جامع علوم پایه حیوان یا میر بخونید، خلاصه ترش اینه!)



✓ کنترل محیطی (chemoreceptor های محیطی):

- کنار بارورسپتور ها در سینوس کاروتید و قوس آئورت
- دارای گردش خون مستقل از متابولیسم
- دارای CO_2 sensor برای اندازه گیری فشار اکسیژن و فرستادن آن به MTS در بصل النخاع

✓ کنترل مرکزی (chemoreceptor های مرکزی):

- کف بطن چهارم
- گیرنده هایشان مستقیماً به اسید حساس است (نه به CO_2)
- در بطن CO_2 در حضور آنزیم انیدراز کربنیک، با آب ترکیب شده و اسید کربنیک (یون هیدروژن) تولید می کند

➤ Chemoreceptor ها اطلاعات خود را از طریق عصب زوج ۹ (اطلاعات carotid body) و ۱۰ (اطلاعات قوس آئورت) به MTS می فرستند

➤ خروجی chemoreceptor

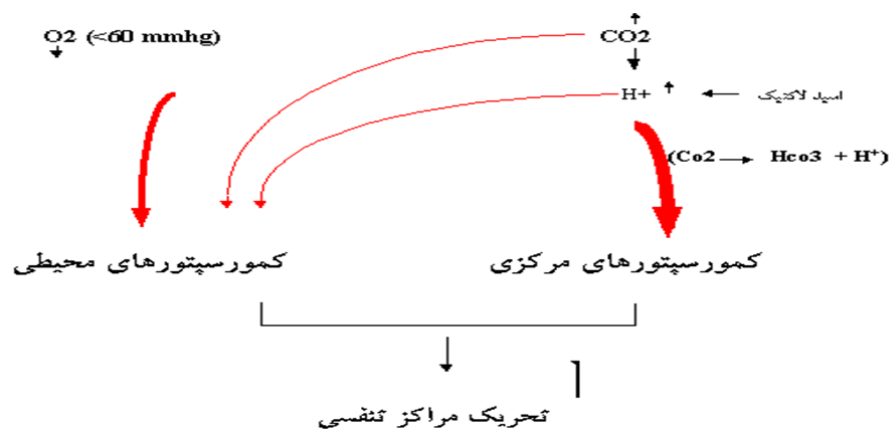
به بخش حرکتی ←

✓ بخش پایه به اسم هسته dorsal:

- به دیافراگم و عضلات بین دنده ای می رود
- یک سیگنال مخصوص است که هیچ گاه انقباض دیافراگم را حس نمی کنیم

✓ بخش شکمی یا ventral:

- مربوط به تنفس عمیق
- دارای اثرات تنظیم کننده
- مشخص می کند که عمق تنفس باچه شدتی کم و زیاد و یا قطع شود

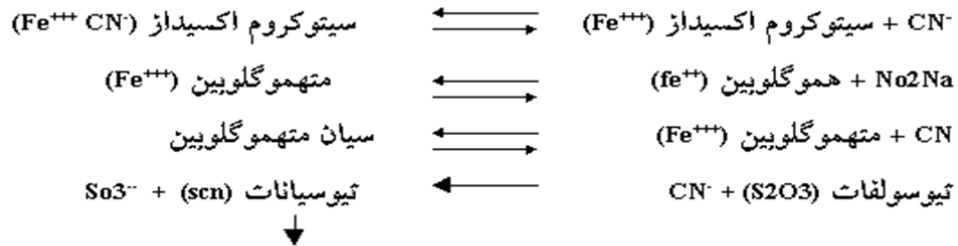


Cyanide Poisoning:

✓ CN با انتشار ساده مثل اکسیژن وارد غشای میتوکندری می شود.

- ✓ به آنزیم سیتوکروم اکسیداز که دارای آهن ۳ ظرفیتی است می چسبدوان را مهار می کند
- ✓ در تنفس سلولی اختلال ایجاد می کند

مکانیسم عمل:



دفع ادراری

علائم بالینی:

علائم بالینی	مرحله ۱ تحریک	مرحله ۲ دپرسیون
CNS	سر درد - سرگیجه - اضطراب - تعریق	کاهش هوشیاری - اغما - تشنج
دستگاه تنفس	تنگی نفس - تاکی پنه - گلگون شدن پوست و مخاط	ضعف و کاهش تنفس - سیانوز - وقفه تنفس
دستگاه گردش خون	افزایش فشار خون - برادی کاردی رفلکسی	سقوط فشار خون - تاکیکاردی - کلاپس قلبی و عروقی

درمان:

- ۱- اکسیژن (+ نیتريت استنشاقی)
- ۲- * نیتريت / تیوسولفات
تیوسولفات ۱۲/۵ + ۳۰۰ میلیگرم نیتريت
- * DMAP / تیوسولفات
DICOBALT-EDTA
- ۳- مصرف مایعات فراوان

بیوشیمی

* یک مولکول گلوکز در شرایط بی هوازی ۱۸ برابر اکسیداسیون غیر هوازی آن انرژی آزاد می کند (اکسیداسیون گلوکز در شرایط بی هوازی 2 تا ATP و در شرایط هوازی ۳۶ ATP)

* هر زنجیره ، هموگلوبین به یک مولکول اکسیژن (O_2) متصل می شوند ← ۴ زنجیره هموگلوبین در کنار هم ← $Hb(O_2)_4$ ← بنابراین منحنی اشباع اکسیژن با میوگلوبین که تنها ۱ زنجیره است متفاوت است .

شکل ۵-۱ جزوه صفحه ۹۸ . بنابراین منحنی اشباع هموگلوبین با اکسیژن به صورت سیگموئیدی است که دلیل تعاونی بودن عمل برداشت است و منحنی اشباع میوگلوبین به صورت هذلولی است و قدرت برداشت و آزادسازی اکسیژن بسیار کمتر است .

* عوامل موثر در آزاد سازی اکسیژن از هموگلوبین :

✓ تغییرات فشار سهمی اکسیژن

✓ وجود CO_2 و پروتون (H^+)

نکات بالینی :

هیپوکسی و علل آن :

(۱) ناشی از آنمی ←

✓ فشار سمی اکسیژن طبیعی

✓ مقدار خالص اکسیژن اتصالی در واحد حجم ↓

✓ اکسیژن ورودی ↓

(۲) هیپوکسی ریوی :

✓ به معنای عدم اشباع اکسیژن شریانی

✓ ناشی از ←

i. عدم تعادل ونتیلاسیون و پرفوزیون

ii. هیپونتیلیاسیون

iii. شانت خون از ریه چپ به ریه راست

(۳) هیپوکسی در اثر مسمومیت با CO_2 ← Hb قابلیت دست رسی به O_2 را ندارد .

(۴) شانت خارج ریوی ← ناشی از آنومی مادرزادی قلبی با شانت راست به چپ

(۵) هیپوکسی گردش خون :

✓ نارسایی قلبی

✓ در موارد مثل آنی ← PO_2 طبیعی است و PO_2 بافتی و ورودی ↓

(۶) هیپوکسی اختصاصی بافت ← ناشی از انسداد عروق

(۷) افزایش نیاز به O_2

(۸) استفاده نادرست از اکسیژن ← وجود ترکیبات سیانید

عوارض هیپوکسی :

✓ اختلال در قضاوت

✓ عدم هماهنگی حرکتی

✓ در طولانی مدت ← خستگی ، خواب آلودگی ، عدم تمرکز حواس

✓ در موارد شدید صدمه به ساقه مغز و مرگ

نقل و انتقال CO_2 بین بافت و ریه :

(۱) ۷۰٪ بی کربنات (تحت تاثیر آنزیم انیدراز کربنیک که یک متالوآنزیم و دارای فلز Zn^{2+} , یک کاتالیزر فعال)

در طی واکنش H^+ تولید شده که ۲ پروتون توسط هموگلوبین برداشت می شود . H^+ ها با هیستیدین زنجیره واکنش می دهند موجب کاهش میل ترکیبی اکسیژن با هموگلوبین می شود .

* اثر CO_2 و پروتون در میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن را اثر بور می گویند ← افزایش فشار سهمی CO_2 و کاهش PH بر درصد اشباع هموگلوبین را اثر بور گویند .

یون بی کربنات تولید شده در اریتروسیت با Cl جایجا می شود و توسط پروتئین حامل بی کربنات کلاز انجام می شود . بی کربنات وارد شده به پلاسما ←

✓ به ریه اتصال داده می شود (اتصال ایزوهیدریک گویند)

✓ نقش در ثابت نگه داشتن PH

✓ با سدیم خون ترکیب بی کربنات سدیم را تولید کند .

اصل ایزوهیدریک : تمام سیستم های بافری با هم در اتباط اند و توسط نقل و انتقال H به یکدیگر به بافری بودن هم کمک می کنند .

شيفت ايزوهيدريك : در اين نقل و انتقالات غلظت يون H^+ ثابت است .

۲) انتقال به صورت محلول در پلاسما (7%)

۳) انتقال CO_2 به صورت کاربامیوهموگلوبین (۲۳٪)

$CO_2 + Hb \leftarrow$ کاربامیوهموگلوبین + پروتون

اتصال CO_2 به هموگلوبین باعث تغییر شکل Hb و میل ترکیبی آن را با اکسیژن ↓

نقش 2,3 BPG بر روی آزادسازی اکسیژن :

2,3 BPG درون حفره بین ۲ زنجیره β هموگلوبین قرار گرفته ← تغییر شکل Hb ← میل ترکیبی با اکسیژن ↓ ← آزاد شدن اکسیژن در ریه ← Hb با O_2 ترکیب ← جا برای

2,3 BPG نیست ← خارج می شود .

← بنابراین 2,3 BPG با دزاکسی هموگلوبین میل ترکیبی بیشتری دارد .

2,3 BPG در بدن از ۱، ۳، ۱۰ دی فسفو گلیسرات در مجاورت آنزیم دی فسفو گلیسرات موتاز در راه گلیکولیز سنتز می شود . واسطه عمل گلیکولیز و اتصال اکسیژن است .

نکته بالینی :

✓ کمبود ارثی هگزوکیناز ← کاهش سنتز 2,3 BPG ← آزاد سازی O_2 ↓ و اکسیژن با Hb میل ترکیبی ↑

✓ کمبود آنزیم پیرووات کیناز ← سنتز بیش از حد 2,3 BPG ← کاهش میل ترکیبی اکسیژن با هموگلوبین

نقش دیگر 2,3 BPG ← کمک به سازگاری بدن در ارتفاعات .

در سطح دریا ← فشار آلتولی ۱۰۵ میلی متر جیوه ← ۹۷٪ اشباع اکسیژن

ارتفاع ← فشار اکسیژن آلتولی ↓ ← ↓ درصد اشباع Hb

افزایش غلظت 2,3 BPG موجب ↓ میل ترکیبی اکسیژن با Hb ← آزاد سازی O_2 برای مصارف بافت ↑

نکته بالینی : به خون های نگهداری شده در بانک خون سیترات ، اسید سیتریک ، دکستروز و ایفوزین اضافه می کنند . ایفوزین به این منظور که قابل نفوذ به داخل RBC است و

باعث تسریع واکنش تولید 2,3 BPG می شود . زیرا 2,3 BPG بر اثر مرور زمان از بین می رود و خون اهدایی به فرد در صورت کمبود این ماده قابلیت رها کردن O_2 را ندارد .

← میل ترکیبی CO با آهن هم آزاد ۲۵۰۰۰ برابر میل ترکیبی اکسیژن با آهن هم آزاد است ولی در صورت طبیعی میل ترکیبی آهن هموگلوبین با CO ۲۰۰ برابر اکسیژن است .

به این دلیل است که ساختار هموگلوبین به گونه ای است که از اتصال خطی CO به Pe جلوگیری کند و موجب اتصال زاویه دار آن می شود . این زاویه به علت وجود هیستیدین E_1

است .

← NO محلول تولید شده توسط سلول های آندوتلیال ، ماکروفاژ ها ، نورون های خاص و ... از اسید آمینه آرژنین بسیار ناپایدار است و برای پایدار شدن به Hb متصل می شود .

ابتدا به آهن Hb و زمانیکه Hb به اکسیژن متصل شد به سیستئین ۹۸ زنجیره β انتقال می یابد و زمانیکه Hb اکسیژن را آزاد کرد ، NO به تری پتید گلوپتاتین متصل می شود و

آن هم NO را به گیرنده های دیواره عروق تحویل می دهد .

← میوگلوبین یک پروتئین کروی تک زنجیره ، و دارای یک گروه پرستیک هم است و زمانی که فشار اکسیژن به حدود 5 mmHg نرسد اکسیژن خود را آزاد نمی سازد و به

عنوان یک پروتئین ذخیره ای است تا انتقالی

مواد سنتز شده توسط ریه ها :

✓ ACE (Angiotensin – Converting Enzyme) : یک گلیکوپروتئین و یکی از آنزیم های سیستم رنین آنژیوتانسین است . (سیستم رنین آنژیوتانسین در تنظیم فشار

خون و متابولیسم الکترولیت نقش دارد)

پرو آنزیم آنژیوتانسین (ساخته شده در کبد) ← آنژیوتانسین I (۱۰ اسید آمینه) ← آنژیوتانسین II (۸ اسید آمینه)

آنژیوتانسین II ←

• وازواکتیو قوی و با انقباض شریانچه ها باعث بالا رفتن فشار خون

• محرک برای تولید آلدسترون

• نکته بالینی : eapopril یک دارو برای درمان هیپرتانسیون است که ACE را مهار می کند و در ضمن مهار کننده آلدسترون نیز است .

✓ سورفاکتانت : یک ماده کمپلکس است از لیپید ، پروتئین ، کمتر از ۵٪ کربوهیدرات . ولی قسمت اعظم آن لستین است و دارای دی فسفاتیدیل کولین است و ماده مهم و

اولیه دی پالمیتیل فسفاتیدیل کولین است .

بخش پروتئین آن شامل ۳ پروتئین SP-A ، SP-B ، SP-C است و کمک زیادی به کم کردن کشش سطحی می کنند . سورفاکتانت در سلول های تیپ II پنوموسیت و اپی

تلیال تیپ II الوئول سنتز می شود و اندازه و تعداد ذرات سلول های تیپ II به هورمون گلوکوکورتیکوئید به خصوص کورتیکو سیتروئید مربوط است .

در نوزادان مادران دیابتی سنتز سورفاکتانت سرکوب می شود .

✓ α_1 آنتی تریپسین یک پروتئین فاز حاد ←

○ اثر آنتی پروتئازی

○ کمبود ← بیماری ریوی ، کبدی

○ یک گلیکوپروتئین

○ به عنوان مهار کننده پروتئازی بر روی کیموتریپسین ، رنین ، اروکیناز پلاسمین ، الاستاز ، کلاژناز (که از نوتروفیل ها ترشح می شود)

○ اگر α_1 - آنتی تریپسین ↓ ← الاستاز و کلاژناز ↑ ← الاستیسیته ↓

* افراد سیگاری دارای نوتروفیل و ماکروفاژ بیشتری اند و باعث تولید الاستاز بیشتری می شود .

* مواد داخل دود سیگار باعث اکسیداسیون اسیدآمینو متیونین شماره ۳۵۸ زنجیره پروتئینی شده و تولید سولف اکسید متیونین را می کند و α_1 - آنتی تریپسین را غیر فعال می کند .

* در رشته پروتئینی α_1 - آنتی تریپسین به جای اسید آمینه قلیایی لیزین در جایگاه 53 ، اسید آمینه گلوتامیک اسید قرار می گیرد و تغییر شکل آن و ترشح آن از سلول های هپاتیک دچار اشکال می شود .

قلب

بافت شناسی

ساختار کلی عروق خونی :

جدار رگ ها از ۳ طبقه تشکیل شده است :

۱. **طبقه داخلی (Tunica Intima)** : سلول های پوششی سنگفرشی ساده اندوتلیالی ← لایه زیر اندوتلیالی (subendothelium) ← تیغه پایه (Basal Lamina) ← تیغه الاستیک داخلی (Internal Elastic Lamina) (الاستین)
۲. **طبقه میانی (Tunica Media)** : عضلات صاف به طور حلقوی یا مارپیچ - بین رشته های عضلانی ، تیغه های الاستیک ، رشته های رتیکولر ، پروتئوگلیکان ها و گلیکوپروتئین ها
- نکته : در شریان ها تیغه الاستیک نازکتری به نام تیغه الاستیک خارجی (External Elastic Lamina) از طبقه ادوانتیس جدا می شود .
۳. **طبقه ادوانتیس (Tunica Adventitia)** : جنس آن بافت همبند است و اساساً از فیبروبلاست ها ، رشته های کلاژنی نوع I و رشته های الاستیک تشکیل شده است

عصب دهی عروق ←

- رشته های عصبی پس گانگلیونی بدون میلین سمپاتیک ← با واسطه عصبی نور ایپی نفرین ← مسئول تنگ کردن عروق
- اعصاب کولینرژیک (پاراسمپاتیک) ← استیل کولین آزاد شده ← و سلول های اندوتلیوم No تولید می کنند ← سیستم GMP حلقوی را فعال می کنند ← گشادی رگ ها

شریان های بزرگ الاستیک : شامل آئورت و شاخه های بزرگ آن (براکیوسفالیک ، کاروتید مشترک ، ساب کلارین ، ایلیاک مشترک و تنه ریوی) ، قطر آن ها ۱۰ تا ۱۵ میلی متر و طول آن ها ۲۵ تا ۵۰ میلی متر است • به علت تجمع الاستین در طبقه میانی رنگ مایل به زرد دارند ، تیغه الاستیک داخلی وجود دارد ولی دیده نمی شود ، طبقه ادوانتیس نمو نیافته و ظریف است .

شریان ها با اندازه متوسط (عضلانی) : قطری بیش از ۰.۵ میلی متر دارند ، طبقه اینتیمیای ظریفتری دارند ، لایه اندوتلیالی نازک تر و لایه زیر اندوتلیالی عضله صاف کمتری دارد ، تیغه الاستیک داخلی کاملاً برجسته و مشخص

شریانچه ها : قطری کمتر از ۰.۵ میلی متر دارند ، لایه زیر اندوتلیالی بسیار نازک ، تیغه الاستیک داخلی و خارجی ندارد ، لایه ادوانتیس بسیار ظریف است .

نکته : شریانچه هایی که خون را به بستر مویرگی می برند متارتریول (Metarteriole) نامیده می شوند .

تغییرات تخریبی شریان ها :

آترواسکلروز (Atherosclerosis) : ضخیم شدن موضعی طبقه انتیما ، ازدیاد سلول های عضلانی صاف و عناصر خارج سلولی بافت همبند ، رسوب کلسترول در سلول های عضله صاف و ماکروفاژ ها ، اگر مملو از چربی باشد سلول کف آلود (Foam cell) نامیده می شود .

آنوریسم (Aneurysm) : طبقه میانی شریان ضعیف باشد و دیواره آن اتساع یابد که باعث پارگی رگ و مرگ می شود .

اجسام کاروتید (Carotid Bodies) : در محل دو شاخه شدن شریان کاروتید مشترک می باشد به عنوان گیرنده شیمیایی حساس به غلظت دی اکسید کربن و اکسیژن خون و PH خون عمل می کند .

سلول موجود در مویرگ منفذ دار ←

✓ I ← تعداد زیادی وزیکول با هسته متراکم • دوپامین ، سروتونین ، آدرنالین ذخیره می کنند .

✓ II ← سلول های پشتیبان هستند .

نکته : اجسام آئورتی موجود در قوس آئورت هم مانند اجسام کاروتید هستند .

سینوس های کاروتید : در ابتدای شریان های کاروتید داخلی هستند • محتوی گیرنده های فشار هستند • طبقه مدیا این قسمت از رگ نازک تر و طبقه انتیما و ادوانتیس حاوی مقادیر زیادی پایانه های عصبی آوران هستند .

مویرگ ها (Capillaries) : از یک لایه واحد سلول های اندوتلیالی تشکیل شده • قطر متوسط بین ۷ تا ۹ میکرومتر و طول آن بیش از ۵۰ میکرومتر نیست • به علت نازک بودن سیتوپلاسم آن ها هسته به داخل فضای درونی مویرگ برجسته می شود • وجود تعداد زیاد وزیکول های پینوسیتوزی در سیتوپلاسم مشخصه بارز مویرگ هاست .

در فواصل متغیری از طول مویرگ ها و وریدچه های پس مویرگی ، سلول هایی با منشا مزانشیمی و دارای استطاله های سیتوپلاسمی بلند وجود دارند که پری سیت (Pericyte) نامیده می شوند . وجود میوزین ، اکتین و تروپومیوزین در آن ها نشان دهنده ی نقش انقباضی آن هاست .

انواع مویرگ ها :

- **مویرگ های پیوسته (Continuous)** : فقدان منفذ در دیواره • در برخی مناطق (جز دستگاه عصبی) تعداد زیادی وزیکول پینوسیتوزی دارد .
- **مویرگ های منفذ دار (Fenestrated)** : دارای منافذ متعدد که با دیافراگم بسته شده اند که مویرگ های منفذ دار دیافراگمی هم نامیده می شوند • در بافت هایی که تبادل سریع بین بافت ها و خون وجود دارد یافت می شود .
- **مویرگ های سینوزوئیدی (Sinusoidal)** : مسیری پر پیچ و خم و قطری بسیار بزرگتر از سایر مویرگ ها دارند که باعث کندی حرکت در آن ها می شود • در سیتوپلاسم اندوتلیال آن ها منافذ وسیع بدون دیافراگم دیده می شود . این مویرگ ها اساساً در کبد و اعضای خون ساز مثل طحال و مغز استخوان وجود دارد .

نکته : نوع خاصی از مویرگ های منفذ دار که در **گلوومرول کلیه** وجود دارد بدون دیافراگم می باشد .

نکته : هیستامین و برادی کینین که در طی فرآیندهای التهابی به میزان زیادی ترشح می شوند نفوذپذیری مویرگ ها را زیاد می کنند بنابراین باعث عبور مایع اضافی به فضای میان بافتی می گردد که باعث تورم شده که به آن خیز (Edema) می گویند .

اعمال دیگر سلول های اندوتلیال :

- فعالیت ضد تشکیل لخته
- تبدیل آنژیوتانسین I به II در عروق ریه
- تبدیل برادی کینین ، سروتونین ، پروستاگلاندین ها ، نور اپی نفرین ، ترومبین و ... به ترکیبات بیولوژیک خنثی
- لیپولیز لیپوپروتئین ها جهت تولید تری گلیسیرید ها و کلسترول
- تولید عوامل وازواکتیو مثل اندوتلین ها ، عوامل تنگ کننده عروق و اکسید نیتریک
- ترشح برخی عوامل رشدی مثل **Vascular Endothelial Growth Factor = VEGF**

وریدچه ها (Venule) : مانند مویرگ ها در تبدلات میان خون و بافت ها نقش دارند • زیر اندوتلیال بسیار نازک (نکته : سلول های اندوتلیال ورید چه های پس مویرگی غدد لنفاوی به جای سنگفرشی حالت مکعبی دارند) • مدیا در وریدچه های کوچک ممکن است فقط شامل پری سیت های انقباضی باشند • قطری حدود ۰.۱ تا ۰.۵ میلی متر .

ورید های عضلانی کوچک و متوسط : قطر آن ها ۱-۹ mm است • لایه زیراندوتلیال نازک یا حتی وجود ندارد • طبقه مدیا ظریف • طبقه ادوانتیس بسیار تکامل یافته .

نکته : ورید هایی که پایین تر از قبل قرار دارند دریچه هایی دارند که از دو چین هلالی طبقه انتیما تشکیل شده اند و به درون مجرای رگ برجسته اند .

وریدهای بزرگ : شامل ورید های **Vena cava** ، ریوی ، پورت ، کلیوی ، ژوگولار داخلی ، ایلپاک و آزیگوس می باشند • طبقه انتیما نسبتاً تکامل یافته • لایه زیر اندوتلیال ضخیم • در بعضی طبقه مدیای توسعه یافته ولی اکثراً نازک است • طبقه ادوانتیس ضخیم ترین و تکامل یافته ترین طبقه در ورید هاست

نکته : ورید های **Vena cava** و ریوی که به قلب نزدیک می شوند بعد از ادوانتیس دارای سلول عضله قلبی می شوند .

قلب :

۱. **طبقه اندوکارد** : یک لایه اندوتلیال سنگفرشی ← لایه نازک زیر اندوتلیوم حاوی رشته های الاستیک و کلاژن و تعدادی عضله صاف ← بافت هم بند زیر اندوکاردی (Subendocardial) حاوی ورید ها ، اعصاب و انشعابات دستگاه هدایتی قلب
۲. **طبقه میوکارد** : ضخیم ترین طبقه • شامل سلول های عضلانی قلب • این عضلات دارای خطوط عرضی هستند • یک یا دو هسته کم رنگ در مرکز • اطراف آن را یک غلاف ظریف از بافت همبند (Endomysium) می پوشاند که حاوی شبکه عروقی غنی است .

صفحات بینابینی (Intercalated Disks) :

- بخش عرضی
- بخش طرفی

انواع اتصالات :

- ✓ **فاسیای چسبنده (Fasciae Adherens)** : مناطق اتصالی برای رشته های اکتین سارکومر های انتهایی = نوارهای نیمه Z (Hemi-Z bands)
- ✓ **لکه های چسبنده یا دسموزوم (Maculae Adherens)** : از جداشدن سلول های قلبی هنگام فعالیت انقباضی جلوگیری می کند .
- ✓ **اتصالات روزنه دار (Gap Junction)** : ارتباط یونی بین سلول ها

دیاد ها : وجود دیاد ها (Diads) متشکل از یک لوله عرضی و یک کیسه شبکه سارکوپلاسمیک خاص عضله قلبی است • تعداد زیادی میتوکندی دارد • اسید های چرب که به وسیله لیپوپروتئین ها به سلول عضله قلبی حمل می شوند سوخت اصلی قلب می باشند • اسید های چرب به صورت تری گلیسیرید در قلب ذخیره می شوند • مقدار کمی گلیکوزن هم وجود ارد که در دوره کمبود مواد غذایی به گلوکز تجزیه می شود و جهت تولید انرژی به کار می رود .

۳. **طبقه اپی کارد** : معادل طبقه ادوانتیس عروق است • شامل یک لایه اپی تلیوم سنگفرشی ساده (مزوتلیوم) که به وسیله لایه نازکی از بافت هم بند پشتیبانی می شود • زیر اپی کارد یک لایه زیر اپی کاردی از بافت همبند سست است که محتوی عروق کرونر ، اعصاب و عقده های عصبی است .

اسکلت فیبری قلب : شامل دیواره غشایی (Septum membrane Ceum) ، مثلث فیبری (Fibrosa Trigoni) و حلقه های فیبری (Annuli Fibrosal) است که از بافت همبند متراکم تشکیل شده و کلاژن ضخیمی دارد و ممکن است حاوی ندول هایی از غضروف فیبری است .

دریچه های قلبی : قسمت مرکزی آن ها از جنس بافت همبند رشته های متراکم (کلاژن و الاستیک) که از ۲ طرف توسط سلول اندوتلیال پوشیده شده • قاعده دریچه ها به حلقه های فیبری اسکلت فیبری قلب متصل می شود .

دستگاه هدایتی قلب : شامل دو گره مستقر در دهلیز (سینوسی - دهلیزی و دهلیزی - بطنی) و مسیر بین گره ای و دسته دهلیزی - بطنی است .

گره سینوسی - دهلیزی (**Sinoatrial Node**) : جمعیتی از سلول های تغییر یافته عضله قلبی است که دوکی شکل و کوچکتر از سلول های عضلانی دهلیز هستند و میوفیبریل های کمتری دارند .

سلول های گره دهلیزی - بطنی (**Atrioventricular Node**) شبیه سلول های قلبی است اما زوائد سیتوپلاسمی آن ها در جهات مختلف انشعاب می یابد و یک شبکه تشکیل می دهند .

دسته دهلیزی - بطنی در سمت دیستال بزرگتر از سلول های قلب است که سلول های پورکنژ (**Purkinje**) نامیده می شوند که یک تا ۲ هسته مرکزی دارند • سیتوپلاسم غنی از میتوکندری و گلیوکوژن و میوفیبریل های پراکنده

دستگاه لنفاوی :

لنف (**Lymph**) : مایع خارج سلولی اضافی که به قلب می رود و حرکت یک جهته دارد .

رگ های لنفاوی ← لایه واحدی از اندوتلیوم و یک لایه قاعده ای ناکامل • دارای شکاف بین سلولی • فاقد منفذ و اتصالات محکم

این اندام ها سیستم لنفاوی ندارند ← دستگاه عصبی مرکزی • مغز استخوان • چشم • گوش داخلی • اپیدرم و غضروف

بیوشیمی

رادیکال آزاد ← اتم یا مولکولی که دارای یک یا چند الکترون جفت نشده است و زنجیره واکنش‌ها را با خروج ۱ الکترون از ۱ مولکول یا اتم همسایه برای تکامل اوربیتال خود شروع می‌کند .

رادیکال‌های آزاد در تمام ارگانل‌های سلولی به خصوص ←

- ✓ میتوکندری
- ✓ غشای هسته
- ✓ شبکه اندوپلاسمیک
- ✓ پراکسیزوم (تاپ مجدد)
- ✓ غشای سلولی

حضور دارند و دارای هسته‌هایی از کربن ، اکسیژن و نیتروژن و گوگردند که رادیکال‌های آلی از مشتقات رادیکال‌های اکسیژن است .

عوامل اصلی در تولید رادیکال‌های آزاد :

۱. داخلی ←

- ✓ نشت از میتوکندری
- ✓ Respiratory burst
- ✓ واکنش‌های آنزیمی
- ✓ واکنش‌های اتواکسیداسیون

۲. محیطی ←

- ✓ مصرف سیگار
- ✓ آلودگی محیط
- ✓ اشعه UV
- ✓ تشعشعات یونیزان
- ✓ زنبوتیک‌ها

انواع ROS (Reactive Oxygen species) ← رادیکالی • غیر رادیکالی

رادیکالی شامل ←

✓ O₂ (سوپر اکسید) ←

- در جریان نشت الکترون از زنجیره انتقال الکترون
- زنبوتیک
- عمل بیگانه خواری

✓ OH (رادیکال هیدروکسیل) ←

- محصول اصلی یونیزاسیون پراثری آب توسط اشعه X
- شرکت در پراکسیداسیون لیپیدها و بیشترین آسیب وارده به DNA

غیر رادیکالی :

✓ H₂O₂ (پراکسید هیدروژن) ←

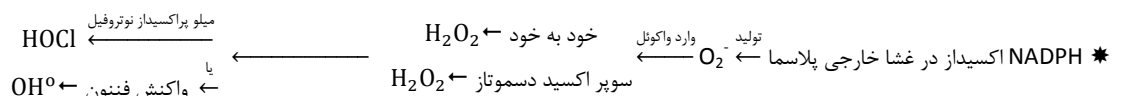
- توسط واکنش فننون و هابر - ویس تبدیل به رادیکال هیدروکسیل می‌شود .
- واکنش‌های کاتالیز شده توسط گلوکز اکسیداز • D آمینواسید اکسیداز و اورات اکسیداز تولید H₂O₂ می‌کنند .

✓ RNOS (اکسیدهای نیتروژن) ←

- علاوه بر اکسیژن دارای ازت هستند .
- آرژنین $\xrightarrow{\text{نیتریک اکسید سنتتاز}}$ اکسید نیتریک ← RNOS

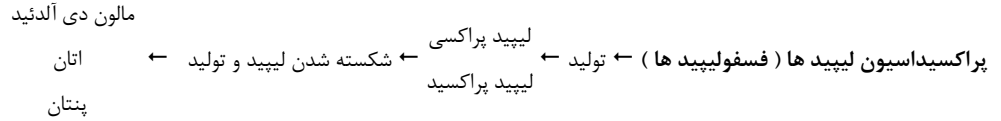
* در پراکسی زوم اسیدهای چرب اکسیده می‌شود و از طریق انتقال الکترون به اکسیژن تولید H₂O₂ می‌کند .

* سینتوکروم P450 در شبکه اندوپلاسمیک تولید رادیکال آزاد می‌کند .



* نیتریک اکسید سنتتاز القایی $\xrightarrow{\text{تولید}}$ O₂⁻ + NO ← پراکسی نیتريت

کل واکنش قبل انفجار تنفسی نام دارد و در بیماری که از ایسکمی رنج می برد رخ می دهد .
 رادیکال های آزاد با ترکیبات سلولی مانند لیپید ها و پروتئین ها و کربوهیدرات و DNA واکنش داده و موجب تخریب آن ها می شود .



* مالون دی آلدئید در خون یافت می شود .

پراکسیداسیون پروتئین ها ←

- ✓ افزایش فعالیت پروتئولیتیک ها
- ✓ واکنش با فاکتورهای رونویسی و تغییر بیان ژن
- ✓ تغییر اسید آمینه و تولید کربونیل

پراکسیداسیون DNA ←

- ✓ تولید ۸ - اکسو گوانین (آدنین) موجب موتاسیون می شود .
- ✓ تولید ۸ - هیدروکسی دی اکسی گوانوزین
- ✓ اتصال غیر اختصاصی Fe^{2+} به DNA ← OH° ← تغییر بازها
- ✓ حمله به اسکلت دی اکسی ریبوز ← شکست زنجیره

* DNA میتوکندری آسیب پذیرتر است .

استرس اکسیداتیو : اگر تعادل بین پرواکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها به سمت پرواکسیدان ها برود باعث آشفتگی متابولیسم سلول ، شکست DNA ، افزایش Ca^{2+} داخل سلولی و پراکسیداسیون لیپیدها می شود .

آنتی اکسیدان ها : ترکیبی است که بافت های بیولوژیکی را در برابر اثر مخرب رادیکال های آزاد حفظ می کند و به وسیله احیا کننده بیولوژیکی مجدداً بازیافت می شود .

۱. آنتی اکسیدان های اصلی : از تشکیل گونه های رادیکال آزاد جدید جلوگیری می نمایند : مانند ←

- ✓ سوپر اکسید دسوتاز
- ✓ کاتالاز
- ✓ آنتی اکسیدان های پروتئینی : فریتین ، ترانسفرین ، آلبومین ، متالوتیونین

۲. آنتی اکسیدان های رده دوم : از واکنش های زنجیری جلوگیری نموده و باعث ختم آن ها می شوند ← شامل ←

- ✓ عمل کننده در فاز لیپیدی : ویتامین E ، کاروتنوئید ها ، ونوتید ها ، کوآنزیم Q
- ✓ عمل کننده در فاز آبی : ویتامین C ، اسید اوریک ، بیلی روبین متصل به آلبومین و گلوکاتینون

۳. آنتی اکسیدان های رده سوم : مولکول های حیاتی صدمه دیده توسط رادیکال آزاد را ترمیم می کنند ← آنزیم های ترمیم کننده DNA

* پپتید ناتریوتیک دهلیزی (ANP) انسان موجب ناتریورزیس ، دیورز و اتساع عروقی می شود .

* ANP انسان دارای ۱۵ اسید آمینه است \leftarrow با شکسته شدن ردیف هیدروفوبیکی \leftarrow X-ANP (۱۲۶ اسید آمینه) (ذخیره در گرانول های میوسیت دهلیزی) \leftarrow فرم α ۱۲۸
 اسید آمینه (فعال در خون)

گیرنده فرم α پروتئینی است . با اتصال به آن گوانیل سیکلاز فعال دشه \leftarrow GTP \leftarrow CGMP • این عمل در کلیه سبب \uparrow دفع ادراری Na^+ و در نتیجه آب می شود . اتصال ANP به عضله صاف عروق نیز باعث اتساع و کاهش فشار خون می شود .

* گوانیل سیکلاز عضلات توسط NO فعال می شود و ختم روند عمل CGMP با آنزیم فسفو دی استراز ۵ (PDE 5) است که فعالیت این آنزیم توسط Sildenafil (Vigva) منع می شود .

* BNP (پپتید ناتریوتیک مغزی) دارای ۲۶ و ۳۲ اسید آمینه است \leftarrow BNP-26 , BNP-32

متابولیسم عضله قلب \leftarrow متابولیسم قلب هوازی است .

سوخت اختصاصی قلب در حالت استراحت اسید های چرب است ولی مقداری گلیکوژن را ذخیره می نماید برای وقتی که انسداد شریان کرونری موجب منع متابولیسم هوازی شود و یا قلب تحت کار سنگین قرار گیرد .

منابع عمده انرژی قلب :

- ✓ اسید چرب \leftarrow ۶۰ تا ۸۰٪
- ✓ ۹۹٪ ATP قلب از طریق اکسیداتیو و ۲٪ از طریق گلیکولیز
- ✓ لاکتات و گلوکز \leftarrow ۲۰ تا ۴۰٪

انتقال گلوکز به داخل قلب از طریق \leftarrow

GLUT1 ✓

✓ GLUT4 ← ۹۰٪ ↑ آن از طریق انسولین و قلب ایسکمیک

ایزوانزیم فسفوفروکتوکیناز - ۲ در قلب توسط کیناز که آبخار آن توسط انسولین آغاز می شود فعال می شود و این روند اجازه گلیکولیز در قلب و به کاربردن گلوکز را می دهد . هنگامی که سطح گلوکز خون بالا رود ، انتقال اسید چرب به داخل قلب نیاز به کارنتین پالمیتونیل ترانسفراز دارد . یکی از بازکننده های قوی عروق کرونری آدنوزین است که نقش عمده ای در افزایش خونرسانی به قلب دارد . تغییر در فعالیت مالونیل کوآنزیم A دی کربوکسیلاز و استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز باعث اکسیداسیون اسید چرب در قلب می شوند .

* در قلب ایسکی کارائی قلب با اکسیداسیون گلوکز بهبود می یابد و منع اکسیداسیون اسید های چرب در مدت ایسکمی و بعد آن سودمند است . چون در شرایط ایسکمی که اکسیژن کم است ، ATP تولید شده توسط گلوکز بیشتر از اسید چرب است .

ایسکمی محدودیت جریان خون به بافت و ارگان هاست . فقدان اکسیژن انتخاب سوخت را برای قلب محدود می نماید . گلیکولیز غیرهوازی تنها راه تولید ATP می شود . بدون اکسیژن ← زنجیره انتقال الکترون مهار می شود ← NADH به NAD⁺ تبدیل نمی شود ← کمپلکس پیرووات دهیدروژناز ، اکسیداسیون اسید های چرب و سیکل کربس به علت نبود NAD⁺ مهار می شود .

کاهش تولید ATP از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو ← AMP ↑

✓ GLUT4 ↑ ← برداشت گلوکز

✓ ↑ فعالیت گلیکوژن فسفریلاز ← شکسته شدن گلیکوژن

✓ ^{الوستریک مثبت} ← ۶-فسفوفروکتو کیناز ↑ ← گلیکولیز

در فقدان اکسیژن ← NADH میتوکندری نمی تواند به NAD⁺ تبدیل شود ← NADH سارکوپلاسم نیز توسط گلیکولیز نمی تواند توسط شاتل گلیسرول فسفات یا ملات ، اکسید و تبدیل به NAD⁺ ← تولید دوباره NAD⁺ محدود به واکنش لاکتات دهیدروژناز شده ، کاتابولیسم سوخت در عضلات محدود به تولید لاکتات می شود ← تولید لاکتات در قلب ← PH درون سلول قلب ← مشکل شدن حفظ گرادیان یونی دو سوی غشاء ← هیدرولیز ATP برای حفظ گرادیان مورد نیاز است و برای عمل قلب ← ATP برای گرادیان به کار رفته و برای انقباض قلب کاهش می یابد ← اشکال در عملکرد قلب در ایسکمی

صدمه پرفیوژن مجدد (Reprefusion injury) ← به علت تولید ROS اضافه است ، ۱ تا ۴٪ اکسیژن مصرفی توسط میتوکندری به ROS تبدیل می شود . در پدیده ایسکمی ← زنجیره تنفسی در حال رکود است و کمبود اکسیژن است که توسط سیتوکروم اکسیداز به آب تبدیل شود . در پرفیوژن مجدد ریزش سریع اکسیژن به بافت ایسکمیک موجب ↑ تولید ROS و صدمه به عناصر سلول می شود .

پس از ایسکمی ←

✓ افزایش کلسیم سیتوپلاسمیک ← ↑ فعالیت غیر کنترل شده فسفولیپاز ها و پروتئازها

✓ فعال شدن نیتریک اکسید سنتتاز توسط کلسیم ← NO ↑ ← ONOO⁻ (پراکسی نیتریت) ← تضعیف عمل مکانیکی قلب

گلووتاتیون شکارچی رادیکال آزاد ONOO⁻ است .

ایسکمی ← ↑ سطح اسیدهای چرب در خون • پس از ایسکمی ← میزان بالای اکسیداسیون اسید های چرب در قلب برای بهبودی سلول صدمه دیده زیان آور است .

اکسیداسیون اسید های چرب پس از ایسکمی ←

✓ تجمع NADH در میتوکندری ← ↓ فعالیت شاتل NADH ← ↑ سطح NADH سیتوزولیک و تشکیل لاکتات ← ↑ تولید پروتون

✓ ↑ استیل - کوآ در میتوکندری ← مهار پیرووات دهیدروژناز ← ↑ پیرووات سیتوپلاسمیک و تشکیل لاکتات

پرفیوژن مجدد قلب ← ↑ فعالیت لکوسیت ها ← ↑ روند التهابی ← ↑ صدمات بافی

زانتین اکسیداز از نوع (O) برای اولین بار در روده و کبد مشاهده شده . شکل اصلی آن زانتین دهیدروژناز (D) است . در ایسکمی ← ↓ تولید ATP تا ۹۰٪ ← سلول نمی تواند گرادیان یون کاتیون را نگه دارد ← ↑ کلسیم سیتوزولیک ← ↑ پروتئاز های وابسته به کلسیم ← تاثیر بر زانتین دهیدروژناز ← زانتین اکسیداز در ایسکمی شکسته شدن ATP موجب تجمع هیپوزانتین و زانتین می شود . در پرفیوژن مجدد زانتین اکسیداز ، هیپوزانتین را به رادیکال های سوپر اکسید تبدیل می کند .

* فعالیت آنزیم زانتین اکسیداز در قلب انسان قابل ملاحظه نمی باشد .

نقش پروتئین G و فسفریلاسیون در تنظیم سرعت ضربان قلب

اعصاب سمپاتیگ ← نور ایی نفرین ← اتصال به گیرنده های بتا آدرنرژیک غشای سلول ← فعال کردن G پروتئین تحریکی (Gs) ← تغییر فعالیت آدنیلیل سیکلاز (AC) ← تولید CAMP ← فعال شدن پروتئین کیناز وابسته به CAMP ← فسفریلاسیون کانال های نوع L کلسیم در غشا سلول ← باز شدن کانال ها ← ↑ ضربان قلب

اعصاب پاراسمپاتیگ ← استیل کولین ← اتصال به گیرنده موسکارینی (مارپیچ ۷ تایی) ← فعال شدن پروتئین G مهاری (Gi) ← دو زیر واحد پروتئین G (که از کمپلکس Gβγ تشکیل شده) از Gi جدا شده ← کانال K⁺ را فعال می کند ← خروج پتاسیم ← کاهش ضربان قلب

* زیر واحد G_{βγ} تولید CAMP را مهار و فسفریلاسیون کانال کلسیم را کاهش داده و باعث کاهش سرعت قلب می شود .

* پروتئین Gi از دو زیر واحد G_{βγ} و G_{αi} تشکیل شده است .

هوموسیستئین (Homocysteine)

یک اسید آمینه است ولی در پروتئین های طبیعی بدن نیست . بنابراین غیر استاندارد است (کد ژنتیکی ندارد) ولی در متابولیسم اسید های آمینه های سولفور دار نقش دارد .

متابولیسم: از اسید آمینه متیونین سنتز می شود و برای سنتز اسید آمینه سیستئین لازم است .

اختلالات متابولیکی هموسیستئین: در مسیر سنتز اسید های آمینه سیستئین و متیونین از هموسیستئین می تواند باعث افزایش کل غلظت هموسیستئین و هموسیستین خون (Hyperhomocysteinemia) و هموسیستین در ادرار (Homocystinuria) می شود به دلایل زیر :

۱. کمبود آنزیم سیستانیونین β سنتتاز (باعث تبدیل اسید آمینه متیونین به سیستئین می شود) ← کاهش سنتز سیستئین و سیستین و افزایش غلظت متیونین و هموسیستین در سلول ها و مایعات بدن
۲. اختلال در تبدیل اسید آمینه هموسیستئین به متیونین که آنزیم آن هموسیستئین - متیل ترا هیدروفولات متیل ترانسفراز و دو کوآنزیم آن کوبال آمین (B12) و N^5 متیل ترا هیدروفولات است . (کمبود این ۲ کوآنزیم باعث کم خونی ماکروسیتیک می شود)
۳. اختلال در فعالیت آنزیم N^5 , N^{10} متیل ترا هیدروفولات ردوکتاز که N^5 , N^{10} متیل ترا هیدروفولات را تبدیل به N^5 متیل ترا هیدروفولات می کند که این ماده برای تبدیل هموسیستئین به متیونین لازم است .

چرا غلظت بالای هموسیستئین اختلالات زیادی را به وجود می آورد ؟

- ✓ هموسیستئین با گروه لیزین آلدئید پروتئین کلاژن ترکیب شده و آنرا مسدود می کند و باعث غیر طبیعی شدن قرنیه ، در رفتگی عدسی بعد از ۳ سالگی ، پوکی استخوان در کودکی و عقب افتادگی ذهنی . • درمان : کم کردن مقدار متیونین خوراکی ، دادن بتائین (تاپپ مجدد) با پیش ساز آن کولین و در بعضی تجویز ویتامین B6

- ✓ هموسیستئین تبدیل به هموسیستین تیولاکتون می شود ← گروه های R آزاد اسید های آمینه موجود در قسمت پروتئینی لیپوپروتئین LDL را تیوله کرده و باعث تجمع آن ها می شود ← ماکروفاژ ها با آندوسیتوز LDL ها را برداشت کرده و باعث ته نشین شدن آن ها و تولید آترم (Atheroma) می شود .
- ✓ هموسیستئین باعث اکسیداسیون اسید های چرب و تجمع پلاکت ها می شود ← باعث فیروز و کلسیفیکاسیون و پلاک آترواسکلروز می شود .

نقاط هدف صدمات هموسیستئین: بافت همبند ، سلول های آندوتلیال ، سلول های عضلات صاف ، LDL کلسترول و فاکتور انعقادی

اندازه گیری روتین هموسیستئین خون در بیماران ضروری نیست مگر در بیماران کلیوی یا افراد دچار سوء تغذیه و اشکال در جذب ویتامین و یا افراد مبتلا به بیماری عروقی (که عامل آترواسکلروتیک را پیدا نمی کنیم) • درمان: ویتامین فولات ، B6 و B12

تروپونین ← کمپلکس هترومر ← انقباض ماهیچه اسکلتی ، قلب ← دارای ۳ زنجیره Tn-T , Tn-I و Tn-C

Tn-T متصل به تروپومیوزین می شود و دارای دو ایزوفرم به نام های Tn-T1 و Tn-T2 است که در بافت قلب انسان بالغ است . بعد از Acute Myocardial infarction مقدار Tn-T2 در عرض ۴ ساعت بالا می رود و تا ۱۴ روز بالا می ماند و در سرم دارای ۱۰۰٪ حساسیت و ۹۵٪ اختصاصیت برای Myocardial Infarction است .

Tn-I در غیبت Ca^{2+} باعث مهار اتصال اکتین به میوزین می شود و اختصاصی برای بافت قلب است و Tn-I قلب ۱۳۱ اسید آمینه بیشتر از Tn-I ماهیچه دارد و نام Tn-I مخصوص قلب CTN-I است . Tn-I به طور طبیعی در خون نیست و مقدار بالای آن حتی تا حدود ۲ برابر طبیعی نشان دهنده انفارکتوس قلب است . در ۶۸٪ بیماران که دچار انفارکتوس شدند مقدار Tn-I ۴ ساعت بعد بالا می رفت و در حدود ۱۶ تا ۳۰ ساعت به حداکثر می رسد و ۵ تا ۸ روز هم بالا می ماند .

Tn-C شبیه پروتئین کالمودولین است و به Ca^{2+} متصل شده و باعث تغییر در تشکیل ساختمان Tn-I و تروپومیوزین می شود که خود سبب نمایان شدن محل اتصال اکتین و میوزین می شود .

* این ۳ زنجیره توسط ژن های متفاوتی بیان می شوند .

میوگلوبین: چند ساعت بعد از شروع انفارکتوس در خون بالا می رود و از مارکرهای اولیه است ولی برای قلب اختصاصی نیست و خیلی زود از طریق ادرار دفع می شود و ۲۴ ساعت بعد از انفارکتوس به مقدار طبیعی می رسد .

هموستاز (Hemostasis): مکانیسم جلوگیری از خونریزی در آسیب دیدگی رگ • شامل ←

۱. اسپاسم رگ صدمه دیده
۲. ساخته شدن هموستاز موقت اولیه یا پلاگ پلاکتی (Platelet plug)
۳. ساخته شدن لخته خون (هوستاز قطعی یا ثانویه)

۱. اسپاسم عضلات صاف جداره رگ ناشی از :

- ✓ رفلکس های ناشی از تخریب بافتی و درد
 - ✓ ترشح هورمون های موضعی مثل اندوتلین از سلول های اندوتلیالی داخل رگ
 - ✓ اسپاسم میوزینیک
- در رگ های کوچک چون عضلات صاف کمی دارند با ترشح سروتونین و ترومبوکسان A2 از پلاکت ها رگ تنگ می شود و جلوی خونریزی گرفته می شود .

۲. ساخته شدن پلاگ پلاکتی: در چند مرحله رخ می دهد ←

- ✓ چسبیدن پلاکت ها به پروتئین های ماتریکس خارج سلولی
- ✓ رهاسازی محتویات گرانول های داخل پلاکت ها
- ✓ فعال شدن پلاکت های بیشتر
- ✓ تجمع آن ها در دیواره صدمه دیده

- الف: فعال شدن و چسبندگی پلاکت ها به هم:** در تماس پلاکت با کلاژن در جدار رگ آسیب دیده، شکل ظاهری پلاکت تغییر کرده متورم می شود و پاهای کاذب پیدا می کند که باعث چسبندگی می شود. پلاکت فعال از طریق گیرنده های گلیکوپروتئینی (IX, VII, GPI) به کلاژن می چسبد و این اتصال توسط فاکتور خون ویل بران تثبیت می شود. (گیرنده های پلاکتی IIIa و IIb برای اتصال پلاکت ها به هم به کار می روند، فیبرینوژن هم به این عمل کمک می کند)
- ب. Secretion:** پروتئین های انقباضی (اکتین و میوزین) پلاکت منقبض شده و موجب آزادسازی عوامل فعال از گرانول ها می شود.
- ج. تجمع پلاکتی:** ADP و ترومبوکسان A2 از پلاکت ها آزاد. پلاکت های مجاور را فعال می سازد و اتصال پلاکت ها به هم از طریق گیرنده GP IIb / IIIa مستقر در سطح پلاکت صورت می گیرد و پلاگ پلاکتی تشکیل می شود.
- * اگر در عمل پلاکت نقض باشد، خونریزی های کوچک و متعدد در زیر پوست (پورپورا) و سایر اندام های داخلی ایجاد می شود.
- مکانیسم انعقاد خون:** رگ پاره می شود ← فاکتور انعقادی فعال می شوند ← ماده فعال کننده پروترومبین را فعال می کند ← پروترومبین ← ترومبین ← ترومبین آنزیم است ← فیبرینوژن ← فیبرین (نامحلول) ← فیبرین + گلبول قرمز + پلاسما = لخته
- فعال کننده پروترومبین از دو راه ایجاد می شود ← مسیر داخلی یا مسیر خارجی
- ✓ **مسیر خارجی:** آزاد شدن فاکتور بافتی: فاکتور III (TF) (خاص مسیر خارجی است، یک پروتئین متصل به غشا است). TF گیرنده برای فاکتور VII انعقادی در حضور Ca^{2+} است ← و فاکتور VII را فعال می کند (VIIa) ← فاکتور VIIa در حضور یون Ca^{2+} فاکتور X را فعال می کند (Xa) ← فاکتور Xa + فسفولیپید بافتی (رها شده از پلاکت) + فاکتور V ← کمپلکس فعال کننده پروترومبین ← پروترومبین ← ترومبین • * پروتئاز اصلی فاکتور Xa است.
- ✓ **مسیر داخلی:** ۱- فعال شدن فاکتور XII
- صدمه به بافت های اندوتلیال رگ ها ← نمایان شدن سطوح غشا با بار منفی ← متصل شدن فاکتور XII به این سطوح (به کلاژن، کینیژن یا وزن مولکولی بالا) (HMK) و پره کالیکرین) ← پره کالیکرین ← کالیکرین • و کالیکرین فاکتور XII را فعال می کند. همزمان پلاکت ها به علت تماس با کلاژن از خون فسفولیپید آزاد می کنند. • فاکتور XIIa فاکتور XI را فعال می کند (نیاز به HMK و کالیکرین دارد) ← فاکتور XIa فاکتور IX را فعال می کند ← فاکتور IXa + VIIIa + فسفولیپید پلاکتی + فاکتور ۴ پلاکتی ← فاکتور X را فعال می کند ← بقیه واکنش ها مثل مسیر خارجی است.
- * HMT و پری کالیکرین گلیکوپروتئین اند.
- با کاهش فاکتور VIII و پلاکت این مرحله کفایت لازم ندارد.
- فاکتور VIII (ضد هموفیلی) در شخص مبتلا به هموفیلی کلاسیک وجود ندارد یا کم است که مستعد خونریزی اند.
- پلاکت ها در شرایط تروبوستوپنی تعدادشان کم است.
- فاکتور های X, VII, IX, II برای فعالیت نیاز به ویتامین K دارند.
- فیبرینوژن و پروتئین C و S در کبد ساخته می شوند (بیماری کبدی ← اختلال انعقادی)
- به استثنای دو مرحله اول در مسیر داخلی، Ca^{2+} برای تسریع تمام واکنش ها ضروری است.
- در جریان ذخیره سازی خون در بانک خون، از ترکیبات سیترات و یا اکسالات برای کاهش یون Ca^{2+} برای جلوگیری از لخته شدن خون استفاده می شود.
- مسیر خارجی با سرعت بیشتر لخته ایجاد می کند. اما به علت محدودیت میزان TF و وجود ماده Tissue Factor Pathway Inhibitor این مسیر پس از مدتی متوقف و ادامه از طریق مسیر داخلی است.
- آزمایش (PT (Prothrombin Time) برای سنجش مسیر خارجی و (PTT (Partial thromboplastin Time) برای مسیر داخلی است.
- چون فاکتورهای وابسته به ویتامین K در هر دو مرحله هستند ← کمبود ویتامین K و مصرف داروهای ضد انعقادی تیپ **کومارین** رو هر دو مسیر موثرند. ولی به خاطر نیمه عمر کوتاه فاکتور VII مسیر خارجی زودتر تحت تاثیر قرار گرفته و PT طولانی می شود (در بیماری های کبدی)
- با تشکیل ترومبین ۲ واکنش رخ می دهد ←**
- ✓ فیبرینوژن ← فیبرین (این لخته پایدار نیست)
- ✓ فعال شدن فاکتور XIII توسط ترومبین که باعث پیوند کووالانته بین پلیمرهای فیبرین شده و لخته را متراکم و غیرمحلول می کند.
- مرحله دوم هموستاز:** مکانیسم های جلوگیری از ایجاد لخته در بدن و مهار افزایش اندازه لخته
- سیستم هایی وجود دارد که اولاً از لخته شدن خون در رگ ها جلوگیری می کنند. ثانیاً اگر لخته تولید شود، آنرا از بین می برند. مهار فاکتورهای انعقادی تقریباً همزمان با شروع انعقاد اتفاق می افتد.
- مهار مسیر خارجی:**
- ✓ **Tissue factor pathway inhibitor (TFPI):** نام دیگر آن (LACI) Lipoprotein associated coagulation inhibitor یا Anti convertin است • پروتئینی است که به طور اختصاصی TF VIIa- Ca^{2+} -Xa را مهار می کند.
- ✓ **آنتی ترومبین III:** ترومبین را مهار می کند و علاوه بر آن فاکتور های Xa, IXa, Xia را نیز مهار می کند. حضور هپارین باعث تشدید فعالیت آنتی ترومبین III می شود.

هپارین ←

- گلوکز آمینو گلیکان سولفات
- ماده ضد انعقاد طبیعی
- تولیدش در سلول های ماست سل
- ترکیب با آنتی ترومبین III ← تغییر شکل آن ← اتصال راحت آنتی ترومبین به فاکتور انعقادی
- پاک کننده لیپید ← ترشح لیپوپروتئین لیپاز از بافت به خون ←
 - پاک سازی apoB-48
 - پایین آوردن غلظت تری گلیسیریدها با هیدرولیز و تبدیل به اسید چرب
- ✓ **مهار فاکتورهای Va و VIII:** ترومبومادولین بخش گلیکوپروتئینی ثابت در غشا سلول اندوتلیالی است .
- مجموعه ترومبین / ترومبومادولین + یون Ca^{2+} ← فعال شدن پروتئین C ← PC + پروتئین S (PS) (هر دو نیاز به ویتامین K) ← غیر فعال کردن فاکتور ۵ و ۸
- مرحله سوم هموستاز : ترومبولیز و یا حل شدن لخته**
- لخته پس از تشکیل یکی از دو مسیر زیر را می رود ←
 ۱. مورد تهاجم فیبروبلاست ها ← بافت همبندی و ترمیمی در آن تشکیل می شود . (هورمون رشد پلاکتی در اینجا نقش دارد)
 ۲. مقادیر زیادی پلاسمینوژن بافتی در لخته به دام می افتد ← بافت آسیب دیده و اندوتلیوم رگ ← (T-PA) Tissue Plasminogen Activator آزاد می کند ← پلاسمینوژن ← پلاسمین ← شکستن توده فیبرینی و ساختار لخته
- * سیستم فیبرینولیز روی فیبرینوژن و فاکتور ۵ و ۸ اثر دارد پس باید جلوی فعالیت بیش از اندازه اش را گرفت .
- * **اوروکیناز:** آنزیم که در سلول پارانشیمال کلیه تولید می شود ، در ادرار وجود دارد ، پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل و فیبرینولیز را فعال می کند .
- * **استرپتوکیناز:** یک متالوآنزیم است ، توسط باکتری *Bohaemolytic Streptococcus* تولید و فعالیت آن شبیه اوروکیناز است . در انفارکتوس میوکارد به عنوان حل کننده لخته به کار می رود .
- مهار سیستم فیبرینولیز:** توسط آنتی پلاسمین و یا پروتئین مهار کننده ماده فعال پلاسمینوژن ← Plasminogen activator inhibitor 1, 2
- آسپیرین (Acetylsalicylic acid = Aspirin)**
- ✓ مهار تجمع پلاکت ها ، طولانی شدن انعقاد خون
- ✓ مهار ایزوآنزیم های سیکلواکسیژناز I و II ← ↓ تولید پروستاگلاندین و ترومبوکسان از آراشیدونیک اسید
- * پروستاگلاندین و ترومبوکسان عمل عکس دارند ، ترومبوکسان A2 باعث تجمع و چسبندگی پلاکت ها می شود ولی پروستاگلاندین باعث مهار تجمع و چسبندگی پلاکتی می شود .
- * سلول های اندوتلیال سریع تر از پلاکت سیکلواکسیژناز تولید می کند .
- ویتامین K ←**
- ✓ محلول در چربی است .
- ✓ **ویتامین K1:** Phyloquinone = فیلوکوئینون ← در سبزیجات
- ✓ **ویتامین K2:** Menoquinone = مناکوئینون ← از باکتری های روده
- ✓ **ویتامین K3:** Menadione = منادیون ← فرم صنعتی و تاحدودی محلول در آب
- ✓ ویتامین K کوفاکتور آنزیم X گلوتامیل کربوکسیلاز است .
- ✓ گلوتامات پس از دریافت یک گروه کربوکسیل (COO^-) به X کربوکسی گلوتامات (Gal) تبدیل می شود که نقش آن (Gal) شلاته (chelate) کردن یون کلسیم است که کمک به متصل شدن به فسفولیپید های سطحی می کند .
- ✓ این پروتئین ها به ویتامین K جهت کربوکسیله شدن (به فرم فعال درآمدن) نیاز دارد :
 - فاکتورهای انعقادی مانند II , I , VII , IX و X
 - فاکتورهای ضد انعقاد و کنترل کننده سیستم انعقادی مانند پروتئین C و S
 - پروتئین های استخوانی مانند اوسیتوکلسین ، پروتئین G – ماتریکس
- ✓ ویتامین K برای اینکه به فرم فعال کوآنزیمی دربیاد باید ۲ هیدروژن گرفته و احیا شود ← $K+RH_2 \leftarrow R + KH_2$
- ✓ در واکنش کربوکسیله شدن گلوتامیک اسید ، ویتامین K احیا و به فرم اپکسید در می آید و بعد اتمام واکنش ویتامین K اپکسید دوباره توسط آنزیم ردوکتاز به فرم اول در می آید .
- ✓ آنتاگونیست های ویتامین K مانند ۴- هیدروکسی کومارین یا دی کومارول مهار کننده تبدیل فرم ویتامین K اپکسید به فرم ویتامین K است .
- لیپوپروتئین های پلاسمایی**
- ✓ **اهمیت بالینی:** افزایش کلسترول خون ← بروز آترواسکلروزیس ← بیشتر در عروق قلب و مغز
- ✓ **تعاریف:** چربی های موجود در خون ←

○ یا از طریق جذب گوارشی از روده باریک به صورت شیلومیکرون وارد خون می شوند .

○ یا توسط کبد ساخته شده و در جریان خون وارد می شوند . (VLDL)

* نامحلول بوده و با تشکیل مجموعه لیپوپروتئین در پلاسما شناور می شوند ← انتقال به بافت ها ← سوخت یا ذخیره هسته اصلی لیپوپروتئین از تری گلیسرید و استرهای کلسترول است و در خارج آن مولکول های هیدروفیل شامل فسفولیپید ها و مقدار کمی کلسترول وجود دارد .

* آپولیپوپروتئین موجود در سطح مولکول سرنوشت نهایی لیپوپروتئین را در اتصال به گیرنده بافت هدف مشخص می کند . آپولیپوپروتئین یا جزئی از مولکول است یا قابل تبادل است .

لیپیدهای موجود در پلاسما : وزن چربی از پروتئین کمتر است و با افزایش پروتئین چگالی لیپوپروتئین افزایش می یابد .

۴ گروه اصلی لیپوپروتئین ها :

✓ شیلومیکرون : از جذب تری گلیسرید و سایر لیپید ها در روده ایجاد می شود .

✓ لیپوپروتئین های با چگالی بسیار کم (VLDL) : (یا پره بتا تا نظر جایگاه در الکتروفورزیس) که از کبد منشا می گیرند .

✓ لیپوپروتئین های با چگالی کم (LDL) : (بتا) که مرحله نهایی ناشی از کاتابولیسم VLDL هستند .

✓ لیپوپروتئین های پر چگال HDL : (α) که در متابولیسم شیلومیکرون و VLDL و انتقال کلسترول مداخله دارند .

HDL ← کلسترول خوب ← پیش گیری از آترواسکلروزیس و کاهش آن موجب بیماری کرونری

ورزش و اسید نیکوتینیک ← HDL ↑

سیگار و بی تحرکی و دیابت ← HDL ↓

هر لیپوپروتئین دارای یک یا چند آپولیپوپروتئین است . در HDL از نوع A است . در شیلومیکرون نوع B₄₈ و در VLDL از نوع B₁₀₀ • آپو E در VLDL و HDL و شیلومیکرون یافت می شود .

آپولیپو های CI/CII/CIII کوچکترند و توانایی انتقال بین لیپوپروتئین ها را دارند .

وظایف آپولیپوپروتئین ها :

✓ بخشی از ساختمان لیپوپروتئین اند .

✓ نقش کوفاکتوراند ← CII برای لیپوپروتئین لیپاز و A-I برای لسیتین کلسترول اسیل ترانسفراز (LCAT) • یا نقش بازدارنده آنزیم اند ← Apo CIII و Apo AII برای

مهار لیپوپروتئین لیپاز و Apo CI برای مهار پروتئین انتقال دهنده کلستریل استر .

✓ نقش متصل کننده ذره لیپوپروتئین به گیرنده های خاص خود مثل Apo E و Apo B₁₀₀ برای گیرنده LDL و Apo A-I برای گیرنده HDL .

متابولیسم لیپیدهای موجود در رژیم غذایی (Exogenous Pathway) :

تری گلیسرید غذا ← هیدرولیز توسط لیپاز پانکراس ← توسط اسیدهای صفراوی کبد امولسیون شده ← تشکیل Micelles

کلسترول غذا در ۴ سلول انتروسیت روده + رتینول + اسید چرب آزاد استریفیه شده ← تبدیل به کلستریل استر و رتینیل استر

اسید های چرب بلند تر (بیشتر از ۱۲ کربن) متصل به تری گلیسرید شده و + Apo B₄₈ + کلستریل استر + رتینیل استر + فسفولیپید + کلسترول تبدیل به شیلومیکرون می شوند که به سیستم لنفاوی روده باریک وارد و وارد جریان خون می شود . در قلب ، عضله اسکلتی و بافت چربی توسط لیپوپروتئین لیپاز متصل به اندوتلیوم تغییر کرده و به کبد وارد می شود .

تری گلیسرید در شیلومیکرون توسط لیپوپروتئین لیپاز + Apo C-II ← هیدرولیز شده و اسید چرب آزاد ایجاد شده و به عنوان سوخت بافت چربی ، عضلانی برداشته شده .

* در بافت چربی دوباره به تری گلیسرید تبدیل و ذخیره می شود .

قسمتی از اسید چرب آزاد ← اتصال به آلبومین پلاسما ← انتقال به کبد

شیلومیکرون کوچکتر شده ← بخش درونی آن (تری گلیسرید) هیدرولیز شده ← بخش سطحی آن (فسفولیپید و کلسترول آزاد) به HDL انتقال می یابد ← بخش باقی مانده

آن (Chylomicrons Remnants) مملو از کلستریل استر ← توسط کبد به کمک Apo E برداشته می شود .

* بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن اثری از شیلومیکرون در خون نیست به استثنا کسانی که اختلال متابولیسم شیلومیکرون دارند .

متابولیسم شیلومیکرون ها - انتقال کبدی لیپیدها (Endogenous Pathway)

در کبد رخ می دهد ← ترشح VLDL ← متابولیسم آن به LDL و IDL

مولکول VLDL شبیه شیلومیکرون هستند . تفاوت آنها وجود Apo B₁₀₀ به جای Apo B₄₈ و افزایش نسبت کلسترول به تری گلیسرید است . تری گلیسرید VLDL بیشتر از

استریفیه شدن اسید های چرب آزاد زنجیره بلند بدست می آید .

تری گلیسرید کبد برای ادغام با مواد موجود در VLDL (Apo B₁₀₀ , کلستریل استر , فسفولیپید و ویتامین E) نیاز به آنزیم MTP (Microsomal Transfer Protein) دارد .

VLDL در خون Apo E و Apo C را از HDL می گیرد و تری گلیسرید آن توسط لیپوپروتئین لیپاز عضله و بافت چربی هیدرولیز و تبدیل به VLDL Remnants می شود . با

ادامه هیدرولیز این مولکول کوچکتر و تبدیل به IDL می شود (دارای مقادیر مساوی کلسترول و تری گلیسرید)

کبد ۴۰ تا ۶۰٪ باقی مانده VLDL و IDL را با اتصال Apo E موجود در آن ها به گیرنده LDL ب اندوسیتوزیس جذب می کند و بقیه توسط لیپوپروتئین لیپاز به LDL تبدیل می شود .

* در این روند تمام آپولیپوپروتئین های موجود در VLDL به غیر از Apo B₁₀₀ به سایر لیپوپروتئین ها انتقال + بخش اعظم تری گلیسیرید آن ها هیدرولیز می شود .
 ۷۰٪ کلسترول خون انسان از LDL و حدود ۷۰٪ LDL ، توسط گیرنده LDL در کبد با اندوسیتوز برداشته می شود . LDL تامین کلسترول سلول های بافت ها را نیز بر عهده دارد . (بافت ها رسپتور LDL دارند)

* لیپوپروتئین a (Lpa) شبیه LDL از نظر لیپید و پروتئین ولی حاوی آپولیپوپروتئین a است . که در کبد ساخته شده و با اتصال دی سولفیدی به Apo B₁₀₀ متصل می شود .

متابولیسم HDL و انتقال معکوس کلسترول از بافت ها به کبد (Reverse Cholesterol Transfer) :

* تنها سلول های کبدی قادر به متابولیسم و دفع کلسترول از بدن هستند .

راه اصلی دفع کلسترول از طریق مسیر صفراوی ←

✓ ترشح مستقیم درون صفرا

✓ به صورت اسید های صفراوی

کلسترول از غشا پلاسمائی سلول های بافت ها توسط HDL به کبد می رسد ← انتقال معکوس

HDL توسط روده و کبد ساخته می شود ، در ابتدا Apo AI و فسفولیپید (نوع لسیتین) دارد ولی تدریجاً کلسترول غیر استریفیه و فسفولیپید بیشتری از سلول های محیطی جذب می کند که این کار توسط ATP Binding Cassette Protein A1 که یک پروتئین غشایی است صورت می گیرد .

کلسترول غیر استریفیه بعد از ورود به HDL توسط آنزیم همراه HDL ← Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (LACT) استریفیه می شود .

تدریجاً HDL مقادیر زیادی کلسترول استر جذب کرده و کروی می شود (شکل اولیه بشقابی است) و از شیلومیکرون ها و VLDL مقادیر بیشتری آپولیپوپروتئین و لیپید جذب می کند .

HDL کلسترول به صورت مستقیم و غیر مستقیم به کبد می رود ←

✓ غیر مستقیم ← کلستریل استر آن با تری گلیسیرید لیپو پروتئین توسط پروتئین Cholesteryl Ester Transfer Protein مبادله و توسط گیرنده LDL سلول

کبدی برداشته می شود .

✓ مستقیم ← HDL کلسترول توسط سلول کبدی از طریق گیرنده مخصوص انتقال لیپید به نام Scavenger Receptor Class BI از جریان خون به داخل کبد می

رود .

بالینی :

- افزایش کلسترول ، در چشم باعث قوس Presenile و Tendon Xanthoma می شود .
- افزایش تری گلیسیرید باعث تورم پانکراس و Eruptive Xanthoma می شود .

فیزیولوژی

بیشترین مقدار خونی که از قلب خارج می شود : $\frac{1}{3}$ اول سیستول و دیاستول

فعالیت الکتریکی قلب ← فعالیت مکانیکی

سیکل قلبی : ۷ فاز ← ۴ فاز دیاستول • ۳ فاز سیستول

در دیاستول :

• پر شدن بطن ها و دهلیزها ← کاهش سرعت ورود خون ← لت های دهلیزی - بطنی نیمه بسته

• انقباض دهلیزها ← ورود خون اضافی به بطن ها : ۱۵٪ کل خون گیری بطن ها

فاز پر شدن آهسته (دیاستازیس) : ۵٪ خون گیری

عمده خون گیری بطن ها : فاز پر شدن سریع

در سیستول دهلیزی ← خون وارد بطن ها می شود .

پس زدن خون به داخل وریدها ← ورید های گردنی در حالت خوابیده .

شروع سیستول بطنی : بسته شدن میترال و تریکوسپید ← کوتاه شدن عضله بطنی ← ↑ فشار داخل بطن

زمان انقباض بطنی ایزومتریک : ۰.۰۵ ثانیه ← فشار بطن چپ و راست < فشار دیاستولی آنورت 80 mmHg < فشار دیاستولی شریان ریوی 10 mmHg ← باز شدن

دریچه های ریوی و آنورتی ← شروع تخلیه بطن Ejection

در انقباض ایزومتریک : دریچه های دهلیزی - بطنی به داخل دهلیز برآمده شده ← ↑ مختصر فشار دهلیزی

در شروع سیستول بطنی : دریچه های دهلیزی به سمت پایین می آیند ← ↓ مختصر فشار دهلیزی

خروج خون از بطن در ابتدای سیستول سریع ، در ادامه کند می شود .

فشار داخل بطنی قبل از پایان سیستول اندکی از حداکثر کم می شود .

P_{max} بطن چپ = 120 mmHg P_{max} بطن راست \geq 25 mmHg

اواخر سیستول : فشار آنورتی < فشار بطنی ← انرژی کینتیک ذخیره شده در خون سبب ادامه رانده شدن خون به جلو می شود .

خاتمه فاز خروج خون ← ↓ فشار آنورتی لحظه ای (فشار -) ← برگشت خون به سمت ریشه آنورت ← بسته شدن دریچه ای آنورتی

در سیستول : وجود جریان خون توربولانت ← لت های آنورتی سوراخ کرونر را نمی پوشاند ← جلوگیری از منع شدن خون رسانی کرونر

در بازدم : دریچه های ریوی و آنورتی تقریباً هم زمان

در دم :

• فشار منفی دم ← ↓ مقاومت عروق ریوی ← دریچه ریوی دیرتر از آنورتی بسته می شود .

• ↑ بازگشت خون وریدی ← طولانی تر شدن Ejection

سیستول کاردیولوژیک و فیزیولوژیک :

✓ سیستول کاردیولوژیک : فاصله بین صدای بسته شدن دریچه میترال و آنورت

✓ سیستول فیزیولوژیک : کل انقباض ایزوولمیک و خروج سریع خون .

(شروع انقباض ایزوولمیک قبل از S_1)

انقباض ایزوولمیک : انقباض دیواره قلب بدون افزایش حجم همراه با ↑ فشار

شروع دیاستول فیزیولوژیک : خروج آهسته خون در انتهای Ejection

$$ES = \frac{(EDV - ESV)}{EDV}$$

ES = کسر تخلیه = EDV • حجم خون دیاستولی بطن \cong ESV • 130 ml = حجم خون پایان سیستولی بطنی \cong 50 ml

کسر تخلیه :

✓ ورزشکاران ← کم

✓ نارسایی قلبی سیستولیک ← زیاد

ترتیب فعالیت الکتریکی : ① دهلیز راست R.A. • ② دهلیز چپ L.A. • ③ بطن چپ L.V. • ④ بطن راست R.V.

زمان انقباض ایزوولمیک : بطن چپ < بطن راست

فاز خروج خون در بطن چپ دیرتر شروع می شود و زودتر تمام می شود .

شروع انقباض بطن ها ← بسته شدن میترال و تریکوسپید

شروع Ejection ← باز شدن دریچه های آئورتی و ریوی

دریچه های آئورتی و ریوی بسته می شود ← تریکوسپید و میترال به ترتیب باز می شوند .

صداهای قلبی :

صداهای قلب :

✓ S_1 ← بسته شدن ناگهانی میترال و تریکوسپید : در شروع سیستول بطنی

✓ S_2 ← بسته شدن ناگهانی دریچه های آئورتی و ریوی : بعد از پایان سیستول بطنی

دیرتر بسته شدن دریچه ریوی نسبت به آئورتی (مخصوصاً در دم) ← دوتایی شدن S_2 (Splitting)

صداهای فرعی قلب :

✓ S_3 : پس از باز شدن دریچه های دهلیزی - بطنی

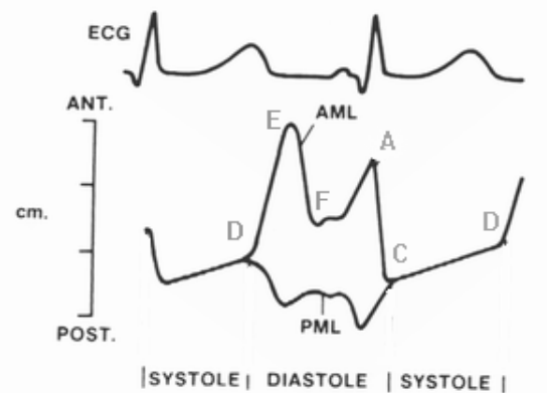
✓ S_4 : انقباض دهلیزها در فاز نهایی دیاستول ← شنیده شدن S_4 همیشه نشانه بیماری است .

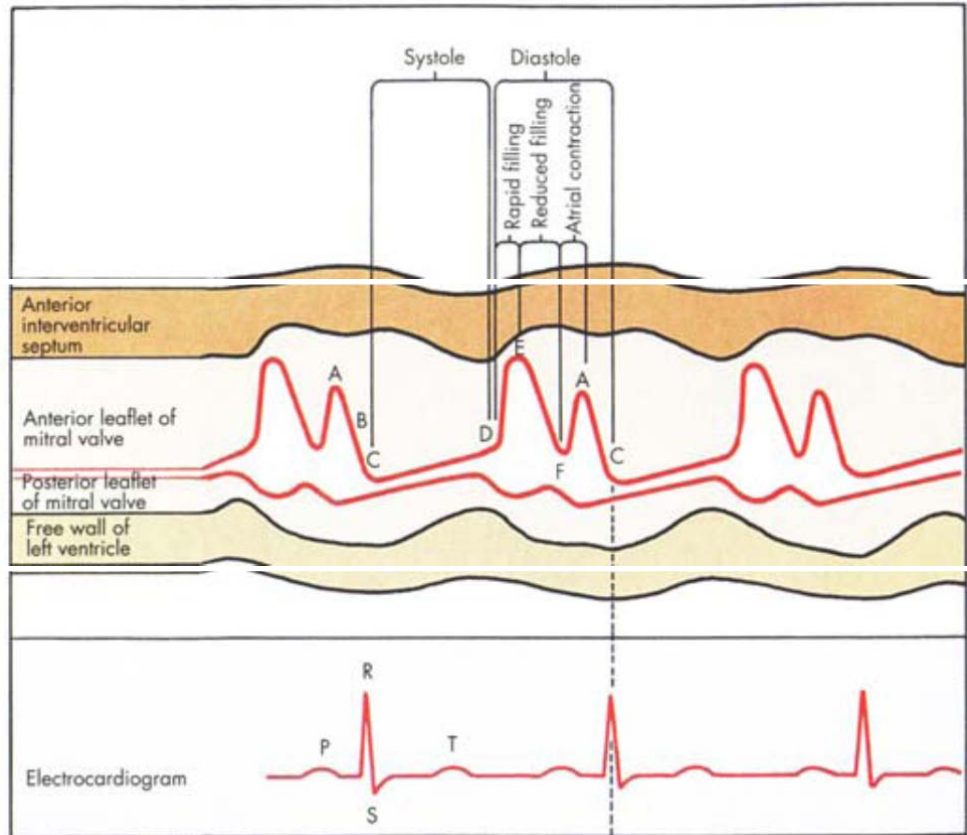
سیکل قلبی در اکوکاردیوگرافی :

برون ده بطنی و سایر جنبه های عمل قلب را می توان به وسیله اکوکاردیوگرافی ارزیابی کرد .

در زمان سیستول لت های قدامی و خلفی به هم چسبیده اند .

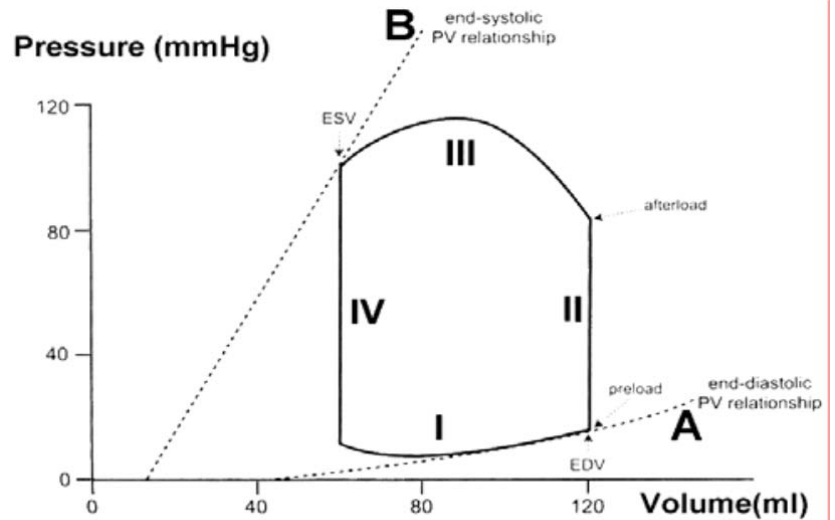
مراحل دیاستول: ① فاز پر شدن سریع دهلیز DE • ② دیاستازیس یا پر شدن آهسته دهلیز EF • ③ سیستول دهلیزی (آخرین مرحله) FA





دریچه های میترال به هم چسبیده اند ← سیستول بطنی
 دریچه های میترال از هم ناگهان دور می شوند ← بلافاصله بعد از اتمام سیستول
 حلقه فشار - حجم : (حذف فاکتور زمان)

مراحل : ① پرشدن بطن • ② انقباض ایزوولمیک • ③ خروج خون • ④ شل شدن ایزوولمیک



تنظیم قدرت عضله قلبی (در صورت نیاز لحظه ای بدن) :

- ✓ تغییر طول استراحت
- ✓ تنظیم میزان کلسیم رتیکولوم سارکوپلاسمیک

مقایسه عضلی اسکلتی و قلبی :

۱. قلبی : پتانسیل عمل طولانی ← تحریک مجدد سلول تنها پس از پایان حداکثر تولید نیرو. بنابراین :

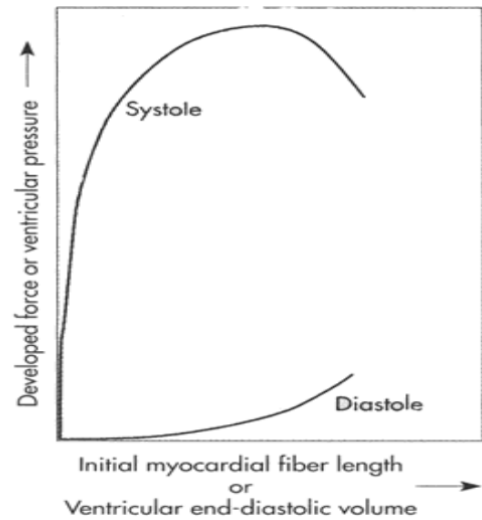
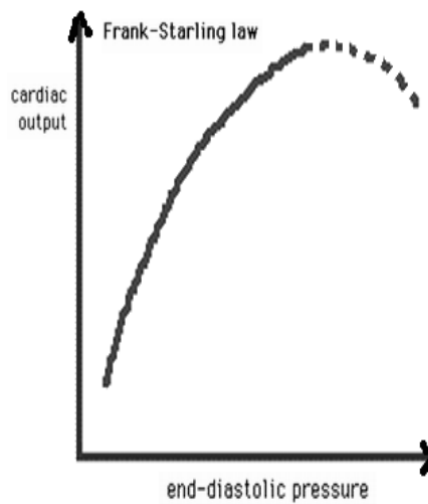
- a. امکان جمع زمانی با انقباض قبلی وجود ندارد .
 b. تتانی قلبی نداریم .
 c. امکان جمع فضایی نداریم چون همه سلول ها با هم منقبض می شوند .
 ۲. اسکلتی : امکان جمع زمانی و فضایی وجود دارد ، چون نوع و نحوه تحریک کاملاً با قلب تفاوت دارد .

تنظیم قدرت به کمک تغییر طول استراحت :

انقباض در عضله قلبی \cong عضله اسکلتی \leftarrow با لغزش فیلامان های آکتین و میوزین
 افزایش کشش میوکارد \leftarrow افزایش حساسیت تروپونین C به کلسیم \leftarrow افزایش قدرت انقباضی و کارایی
 در تغییر قدرت ناشی از تغییر طول عضله قلبی ، حساسیت به کلسیم نقش بسیار مهم تری از تغییر در تعداد نقاط فعال قابل دسترس دارد .

قانون فرانک - استارلینگ :

هرچه قلب در دیاستول بیشتر پر شود \leftarrow سیستول با نیروی انقباضی بیشتر (\uparrow نیروی انقباض سیستول)
 ورودی قلب (حجم پایان دیاستولی) \cong برون ده قلب
 حجم پایان دیاستولی \cong حجم ضربه ای
 افزایش حجم ضربه ای \leftarrow عمده ی افزایش برون ده قلبی
 کشش مستقیم گره سینوسی (\uparrow ورود خون به دهلیز راست) \leftarrow \uparrow ضربان قلبی
 اگر : طول استراحت میوکارد < محدوده بهینه \leftarrow \downarrow قدرت تولید نیروی عضله \leftarrow توقف فعالیت انقباضی قلب
 قلب سالم همیشه در بخش صعودی منحنی فرانک - استارلینگ عمل می کند .
 \uparrow فشار خون از 100-150 mmHg \leftarrow برون ده قلبی ثابت ولی در قلب نارسا \leftarrow کاهش برون ده قلبی



توجیه قانون فرانک - استالین :

\uparrow حجم خون بطن \leftarrow \uparrow طول استراحت سارکومر ها \leftarrow \uparrow حساسیت تروپونین C به کلسیم \leftarrow \uparrow قدرت سیستول
 قانون اصلی گردش خون بافت ها :

$$Q = (P_1 - P_2) \times Ca$$

Q = جریان خون در رگ • $P_1 - P_2$: اختلاف فشار دو سر رگ • Ca : ضریب هدایت

$$\begin{aligned} Q \uparrow &\leftarrow P_i \uparrow \\ Q \downarrow &\leftarrow P_o \uparrow \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} P_i &= P_1 \\ P_o &= P_2 \end{aligned}$$

هر بافتی متناسب با متابولیسم لحظه ای خود قطر عروق خود را تنظیم می کند .

افزایش قطر رگ \leftarrow افزایش توان هدایت \leftarrow افزایش جریان خون

قانون فرانک - استارلینگ: متناسب با تغییرات لحظه ای در E.D.V (حجم پایان دیاستولی) ← حجم ضربه ای بطن تنظیم می شود.

حداکثر نیروی انقباضی:

• اسکلتی: با طول استراحت بسیار کم ایجاد می شود.

• قلبی: فشار انتهای دیاستولی در نقطه افزایش سریع منحنی فشار - حجم دیاستولی قرار دارد.

قدرت انقباض قلب = میزان کلسیمی که قبل از انقباض در رتیلولوم سارکوپلاسمیک ذخیره شده ← هر عاملی که روی راه های ورود و خروج کلسیم و غلظت کلسیم خارج سلول تاثیر بگذارد ← قدرت انقباضی عضله قلبی تغییر می کند.

هدایت پتانسیل عمل در بافت قلب: مسیر موازی با محور طولی قلب « مسیر عمود

چون: Gap junctions مسیر موازی « Gap Junction مسیر عمود

Gap Junction در مجاور طولی سلول ها « مجاور عرضی

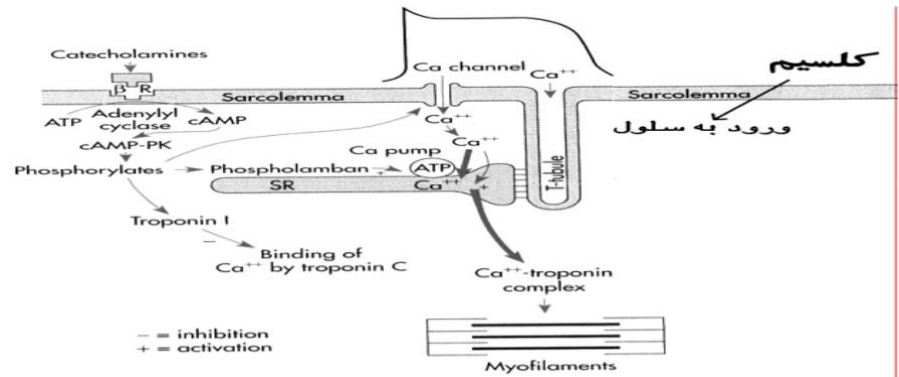
میتوکندری های میوکاردا: فسفریلاسیون اکسیداتیو و تولید ATP

هر سلول عضلانی = یک مویرگ

توبول های عرضی (T-tubules) در سلول های بطنی و مجاور خطوط Z سارکومر ← تبادل سریع با مایع خارج سلولی. امکان

از طریق Gap junction عبور پتانسیل عمل از بین سلول ها ← ورود به سلول از طریق T-tubules

تحریک الکتریکی ← باز شدن کانال های کلسیمی در فاز کفه پتانسیل عمل ← ورود Ca به سلول ← آزاد شدن مقدار زیاد کلسیم از رتیلولوم سارکوپلاسمیک ← ترکیب Ca با تروپونین C ← واکنش پل های عرضی ← انقباض



کاتکولامین ها: فسفریله کردن کانال های Ca (توسط پروتئین کیناز وابسته به cAMP) ← ورود Ca به داخل سلول

↑ [Ca] خارج سلولی یا ↓ [Na] ← [Ca] سیتوزولی

↓ [Ca] خارج سلولی, ↑ گرادین Na, داروهای مهارکننده کانال های Ca ← ↓ نیروی انقباضی میوکاردا

پایان سیستول: توقف ورود Ca به داخل سلول

عوامل ایجاد دیاستول:

• فسفریله شدن Phospholamban توسط پروتئین کیناز وابسته به cAMP ← فعال شدن پمپ Ca رتیلولوم سارکوپلاسمیک (میزان cAMP وابسته به کاتکول آمین ها می باشد)

• فسفریله شدن تروپونین I ← مهار اتصال کلسیم به تروپونین C ← نقاط فعال تروپومیزین پوشیده شده ← قطع ارتباط آکتین و میوزین

کاتکولامین ها: هم در سیستول و هم در دیاستول ← هم زمان سرعت انقباض و شل شدن

ترکیبات بتا آدرنژیک به علت اثر اینوتروپ مثبت (Ionotropic) (افزایش سطح انقباضی) و نیز ↑ شل کنندگی ← قلب در حال استراحت سریع تر و بیش تر شل شود و در سطح انقباضی بالاتری قرار بگیرد ← حجم ضربه ای و ↓ حجم باقی مانده

مصرف انرژی میوکاردا = میزان نیروی ایجاد شده × مدت زمان انقباض

در بیمار قلبی: رابطه عرضه گردش خون (Supply) و میزان نیاز قلب (Demand) مهم است.

↑ نیروی انقباض ← تامین انرژی و گردش خون بیشتر ← آسیب و مرگ (انفارکتوس) قلبی

قانون لاپلاس:

شعاع ↑ و فشار بطن (P_i - P_o) ↑ ← ↑ نیروی انقباض ← افزایش سرعت گردش خون

تانسیون فعال ایجاد شده در بطن ها: (انقباض ایزومتریک)

فشار بطن \times شعاع داخلی بطن

تانسیون فعال ایجاد شده در بطن ها : $\frac{\text{فشار بطن} \times \text{شعاع داخلی بطن}}{\text{ضخامت جداره بطن} \times 2}$

در داخل بطن باید به فشار آئورت برسیم تا دریچه ی آئورتی باز شود ← اگر قلب بزرگ شود ، نیاز به نیروی بیشتر (خطرناک)
نارسائی قلبی سیستولیک :

- قلب بزرگ با برون ده قلبی کم
- احتباس مایعات همراه فشار وریدی بالا و کبد بزرگ و ورم اندام ها

درمان نارسای قلبی سیستولیک :

- ✓ داروهای دیژیتال : افزایش Ca داخل سلولی ← ↑ قدرت انقباض
- ✓ داروی مدر : ↑ دفع سدیم و مایعات اضافی بنابراین : کوچک شدن قلب ، ↓ فشار وریدی ، پرخونی کبد و ورم اندام ها نیز از بین می رود .

برون ده قلبی : حجم ضربه ای \times تعداد ضربانات

حجم ضربه ای : حجم پایان دیاستولی - حجم پایان سیستولی $\cong 120 - 50 = 70 \text{ ml}$

تعداد ضربان در دقیقه : $\text{Tachycardia} > 60 - 100/\text{min} > \text{Bradycardia}$

عوامل موثر در برون ده قلبی :

- ✓ Preload : حجم پایان دیاستولی قلب
- ✓ Afterload : فشاری که بطن خون را خارج می کند .
- ✓ Contractility : انقباض پذیری → فعالیت سیستم عصبی خود مختار اثر می گذارد
- ✓ Heart rate : میزان ضربان قلب

↑ حجم پایان دیاستولی ← ↑ حساسیت عوامل انقباضی و تروپونین C به Ca ← ↑ قدرت انقباض و حجم ضربه ای

خون ریزی شدید ، ضعیف شدن تون سیستم عصبی ، ↑ حجم ورید ها ← ↓ Preload و EDV

حجم پریکارد : اندازه ای که در محدوده فیزیولوژیک در برابر پرشدن بطن ها مانعی به وجود نمی آورد .

آسیب قلب و خونریزی ← ↑ فشار پریکارد ← باید کیسه پریکارد تخلیه شود .

↑ فشار پریکارد ← ↑ فشار روی دهلیزها و بطن راست ← فشار خون و برون ده

قلبی پایین ← $\left\{ \begin{array}{l} \text{برجستگی وریدهای گردن} \\ \text{فشار وریدی بالا} \\ \text{Preload} \downarrow \end{array} \right.$ Cardiac Temponade

در دم و بازدم : فشار قفسه سینه (-) ← باز نگه داشتن سیستم وریدی و برگشت خون به قلب (Preload)

ورود هوا به فضای جنب و عدم خروج در بازدم ← ↑ فشار قفسه سینه ← Tension pneumothorax : ↓ Preload ، ↓ برون ده قلبی

کاتکولامین : شل شدن ناگهانی بطن ← خون کافی به بطن می رسد ← مانع سقوط شدید حجم ضربه ای

Contractility یا سطح انقباضی : توانایی درونی و ذاتی عضله قلبی در تولید نیرو و کوتاه شدن

قلب ضعیف و نارسا :

- ↑ فشار انتهای دیاستولیک
- ↓ سرعت افزایش فشار بطن در هنگام سیستول

تغییرات فشار در مرحله انقباض ایزوولمیک = میزان Contractility عضله قلبی

Contractility : شتاب افزایش جریان خون آئورت صعودی در ابتدای Ejection

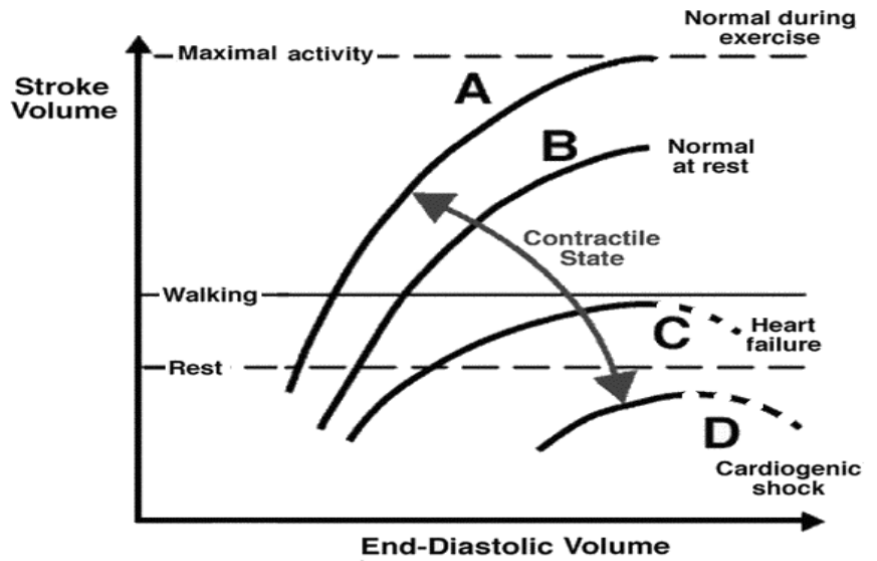
کسر تخلیه : شاخص Contractility

سطح انقباضی قلب یا Inotropy :

- وابسته به ساختار میوکارد
- ↑ ذخیره Ca رتیکولوم سارکوپلاسمیک

↑ انقباض : دیژیتال ، کاتکولامین ها ، ↑ ضربان قلب و تحریک سمپاتیک

↓ انقباض : آنوکسی ، هیپرکاپنی و انفارکتوس

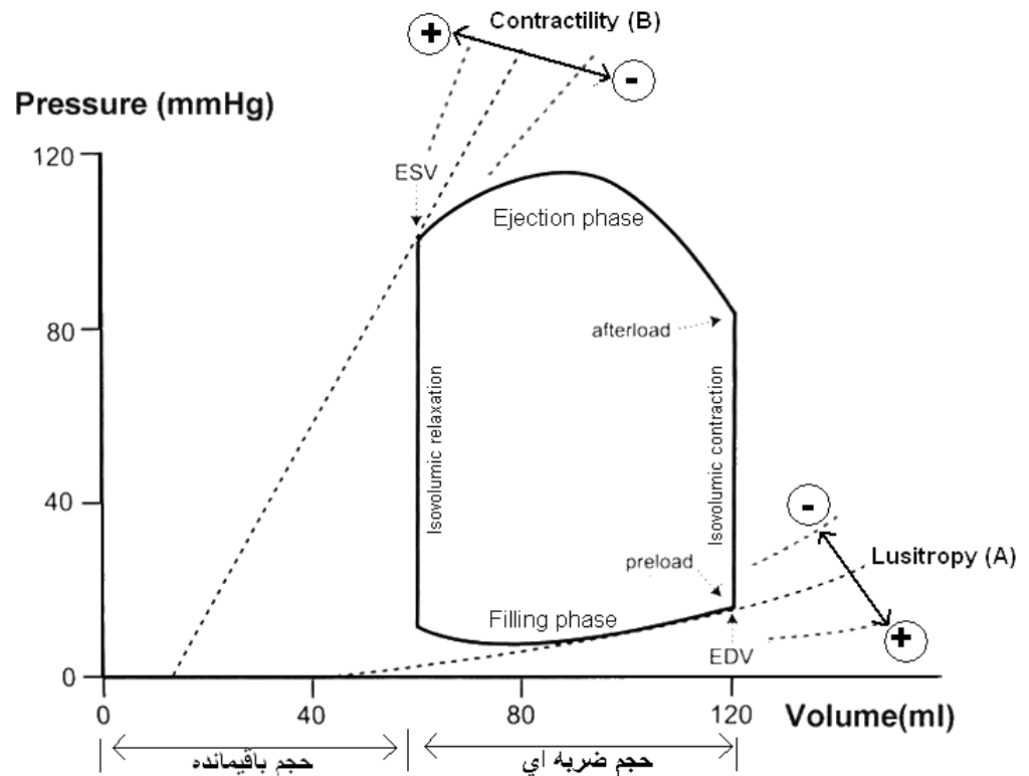


انرژی جنبشی که خون پیدا کردن تا خود را به بافت ها برساند .
 فشار خون (مهم ترین جزء Afterload) ←
 ویسکوزیته خون (هماتوکریت)

به طور مثال : ↑ فشار خون ← ↑ کار قلبی

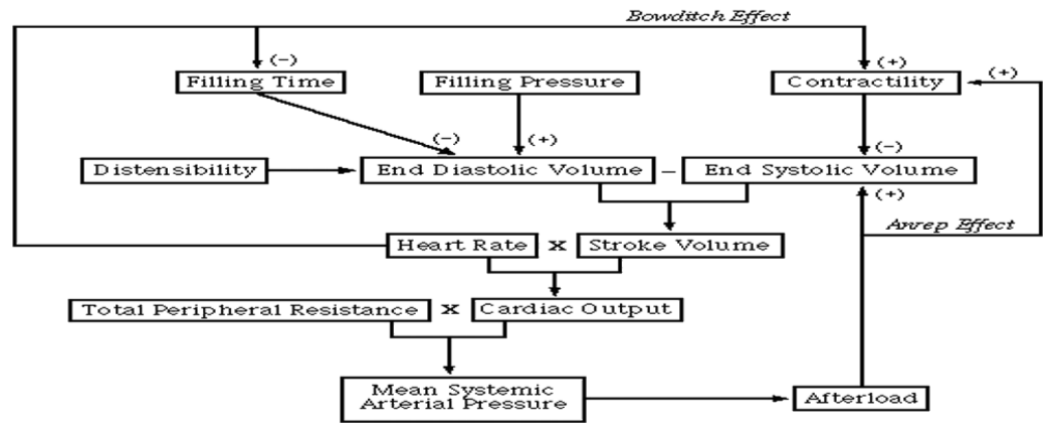
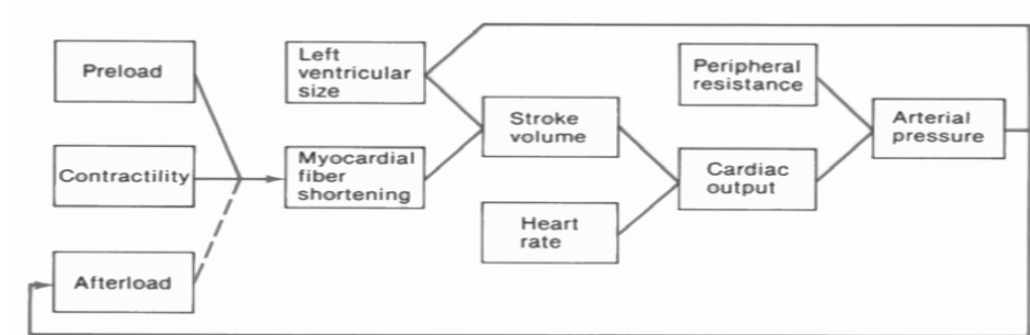
↑ ناگهانی افت لود :

- انقباض کمتر و آرام تر عضله ← ↓ حجم ضربه ای
- ↑ فاز ایزوولمیک ← ↓ زمان خروج خون



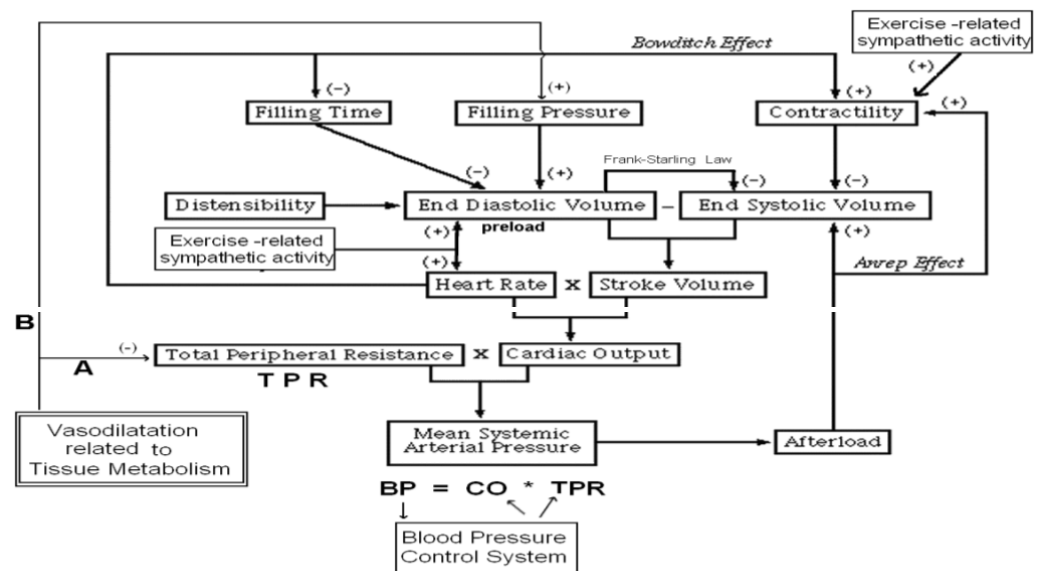
منحنی A: فشار به حجم در پایان دیاستول: خواص عضله قلبی در فاز شل شدن. \uparrow پذیرش بطن و سرعت شل شدن \leftarrow \downarrow ارتفاع منحنی A (خواص دیاستولی بطن) \leftarrow خونگیری راحت تر در دیاستول: $SV \uparrow$ و $EDV \uparrow$

منحنی B: فشار به حجم در پایان سیستول: شیب خط = اینوتروپی یا کنتراکتیلیتی عضله قلب \leftarrow \uparrow شیب: \uparrow انقباض پذیری \leftarrow $SV \uparrow$, $ESV \downarrow$ حجم خون وارد شده به قلب = پره لود



اثر Anrep: افت ولود می تواند روی کنتراکتیلیتی موثر باشد.

Anrep Effect: \uparrow ناگهانی فشار آئورت \leftarrow اینوتروپ (+): کاملاً مستقل از طول عضله قلبی \leftarrow Homeometric autoregulation



مسیر A: طبق فرمول $BP = CO \times TPR$

دخالت سیستم کنترل فشار خون \leftarrow $TPR \downarrow$ \leftarrow فشار خون \downarrow \leftarrow $TPR \downarrow$ \leftarrow مانع سقوط فشار خون \leftarrow $CO \uparrow$

مسیر B: $TPR \downarrow$ \leftarrow برگشت خون به قلب \leftarrow $EDV \uparrow$ \leftarrow $SV \uparrow$ \leftarrow $CO \uparrow$

ورزش ← ^{سمپاتیک} ↑ کنتراکتیلیتی ← ↑ ضربان قلب ← ↑ تون وریدی ← ↑ برگشت خون به قلب

↑ ضربان قلب ↓ زمان سیکل قلبی ← ↓ سیستول ↓ دیاستول (Ejection ↓) ← ^{↑ قدرت انقباضی} حجم مناسب خون خارج می شود : تنظیم قدرت وابسته به ضربان (rate induced regulation)

پدیده پلکانی **Bowditch effect** : ↑ تعداد تحریک عضله بطنی ← ↑ نیروی انقباضی
جریان کلسیم رو به داخل عضله قلبی وقتی عضله قلبی متعاقباً تحریک می گردد ، تغییر می کند .

بلند شدن از صندلی ← ↓ برگشت خون به قلب ← ^{سریعاً} ↑ ضربانات قلبی

اگر قلب را از بدن خارج کنیم در حالیکه { قطع ارتباطات عصبی و هورمونی و تغذیه توسط عروق کرونری باشد } ← ادامه فعالیت قلب ← ↑ ضربان قلب : (Intrinsic Heart Reate (IHR))

← نتیجه : در استراحت ، پاراسمپاتیک فعالیت بیشتر از سمپاتیک بر قلب دارد .

$$IHR = 118.1 - (0.57 \times \text{سن})$$

راه های مختلف تغییر ضربان گره سینوسی :

- تغییر شیب فاز ۴
- تغییر ولتاژ آستانه
- تغییر ولتاژ استراحت

شیب فاز ۴ : زمان رسیدن به پتانسیل عمل ← مثال : ورزش ← ↓ شیب فاز ۴ ← ↑ ضربان قلبی

پاراسمپاتیک : هیپرپلاریزه کردن غشاء ← ↓ ضربان

سمپاتیک : ↑ شیب فاز ۴ ← ↑ ضربان

داروی مهارکننده کانال های Ca (نیفدیپین) ← ^{کاهش شیب فاز ۴} ↓ فرکانس گره سینوسی

اگر فواصل R را در ECG با دقت هزارم ثانیه به دنبال هم بنویسیم ← RR Interval که دائماً تغییر می کند : Heart Rate Variability (HRV) (انعکاس عوامل مختلف فیزیولوژیک و پاتولوژیک)

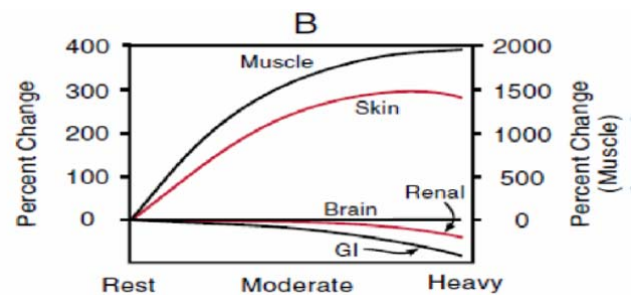
RRI : در دم : ↑ و در بازدوم : ↓

↓ **HRV** ← بیماری قلبی

در افزایش فعالیت : ↑ حجم ضربه ای و ضربان های قلب ← ↑ برون ده قلبی

در فعالیت شدید : حجم ضربه ای افزایش نیافته ، حتی کمی کاهش می یابد .

افزایش فعالیت ← ↑ مصرف O₂ ← ↑ قطر عروق ← **TPR** ↓



در ورزش جریان خون :

- عضله : ↑
- پوست : ↑
- مغز : ثابت
- کلیه : ↓
- گوارش : ↓

انگل شناسی

مفاهیم اولیه

Symbiosis (هم زیستی) : رابطه ی بین دو موجود زنده از دو گونه متفاوت که شامل یکی از موارد زیر می شود :

- **Commensalism (هم سفرگی)** : یکی سود می برد دیگری نه سود نه زیان . مثل آمیب های غیر بیماری زاى روده
- **Mutalism (هم یاری)** : هر دو سودمی برند . مثل گلشنک یا موربانه ها و تاژک داران معده آن ها
- **Parasitism (انگلی)** : یکی سود می برد دیگری ممکن است آسیب ببیند (تمام انگل ها پاتوژن نیستند)

ویژگی های زندگی انگلی : بین دو گونه مختلف / هدف : تامین غذا و مکان / سرعت تولید مثلی بیش از میزبان / راه یافتن به بیرون از میزبان برای ورود به میزبان جدید / نوعی رابطه ی دینامیک / در برخی شرایط با توجه به سن میزبان ، قدرت ایمنی میزبان ، تعداد انگل و تمایل بافتی ، در میزبان آسیب ایجاد می کنند .

انواع انگل :

- انگل خارجی (مثل کنه و شپش) و انگل داخلی (مثل ژیا ردیا)
- انگل اختیاری (قادر به زندگی آزاد و انگلی اند مثل استرونیلوئیدس استروکولاریس) و انگل اجباری (حتما نیاز به میزبان دارد مثل آسکاریس لومبریکوئیدس)
- انگل موقتی یا متناوب (نوعی انگل اختیاری است مثل پشه و شپش) و انگل دائمی (نوعی انگل اجباری است و فقط برای تولید مثل از بدن میزبان خارج می شود مثل آمیب و اکثر کرم ها)
- انگل تصادفی یا اتفاقی : انگلی که در میزبانی متفاوت با میزبان اصلی خود زندگی می کند . مثل دیوکتوفیمارناله (نماتود کلیه سگ در انسان)

انواع میزبان :

- **نهایی یا قطعی :** میزبانی که شکل بالغ یا مرحله جنسی انگل را پذیراست مثل انسان برای آسکاریس و پشه برای پلاسمودیوم
- **واسط یا بینابینی :** میزبانی که مرحله ی لاروی یا مرحله تولید مثل غیرجنسی انگل را در خود جای می دهد . مثل حلزون برای فاسیولاهپاتیکا
- **انتقالی یا پارانتیک :** میزبانی که یکی از مراحل زندگی انگل را در خود جای داده و بدن ایجاد تغییر ، آن را به میزبان بعدی انتقال می دهد . مثل برخی ماهی ها برای لارودیفیلوبوتریوم لاتوم
- **پایانی :** میزبانی که چرخه انتقال انگل در آن به پایان رسیده و عملا امکان انتقال انگل به میزبان دیگر وجود ندارد . مثل انسان برای تریشینلا اسپیرالیس

انواع چرخه زندگی :

- **مستقیم (Direct) :** انگل به وسیله هوا ، غذا ، آب ، ... از میزبانی به میزبان دیگر انتقال می یابد (بدون دخالت موجود زنده)
- **غیر مستقیم (Indirect) :** برای انتقال انگل ، نیاز به موجود زنده ای به نام Vector وجود دارد . مثل چرخه زندگی مالاریا و سالک به خاطر وجود پشه

انواع ناقل یا Vector :

- **مکانیکی :** این ناقل هیچ نقشی در رشد انگل ندارد . مثل مگس در انتقال کیست ژیا ردیالامبلیا
- **بیولوژیک :** انگل در این نوع ناقل رشد می یابد و به آن میزبان واسط هم می گویند . مثل پشه خاکی برای لیشمانیا و آنوفل برای مالاریا
- **حامل یا Carrier :** میزبانی که یک انگل را در بدن خود نگه می دارد اما هیچ نشانه بالینی یا علامتی از خود بروز نمی دهد .
- **Reservoir :** میزبانی که انگل را در خودش نگاه می دارد و ناقلین را آلوده می کند مثل انسان برای مالاریا .

بیماری های با میزبان اختصاصی : مثل آسکاریزیس و ژیا ردیازیس

بیمای مشترک بین انسان و حیوان (zoonosis) : مثل تریشینلوز (آلودگی با تریشینلا اسپیرالیس که بین انسان و خوک مشترک است) و توکسوپلاسموزیس (بین انسان و گربه)

تک یاخته ها

انواع تک یاخته ها :



آمییب ها

سیتوپلاسمشان دو قسمت دارد : اکتوپلاسم و اندوپلاسم / حرکتشان با پای کاذب است .

آمییب های آنگلی

۱. **انتاموبا هیستولیتیکا (= انتاموبا دیسانتری)** : آمیب پاتوژن (عامل دیسانتری آمیبی = اسهال خونی) • برخلاف سایر آمیب ها حرکت جهت دار دارد • کیست دارای اجسام کروماتوئیدی • از لحاظ مرگ و میر بعد از مالاریا • تهاجم بافتی دارد • **عامل انتقال** : خوردن کیست ۴ هسته ای (**سوال ۱۸۲ • شهریور ۸۷**) • **راه انتقال** : F تا ۵ (Flies متمرکز + اسپاسم شکم + اسهال شدید) (**سوال ۱۸۲ مرداد ۸۸**) ، کولیت برق آسا با سوراخ شدن روده ، کولیت مزمن (تناوب اسهال و بیوست) ، ایجاد زخم شبیه قمعمه در روده ، آمیوما (تومور کاذب روده = گرانولمای آمیبی) (**سوال ۱۱۶ اسفند ۸۸**) • **علامت خارج روده ای** : آبنه آمیبی (عمدتاً در کبد و حتی در ریه و مغز) • خطرناک ترین عارضه ی آمیبیازیس ، پروتوتیت می باشد • **مهمترین تشخیص افتراقی** : روش های بیوشیمیایی و بیولوژیکی مثل PCR • نمی توان دو گونه هیستولیتیکا و دیسپارا را از هم تشخیص داد و باید هر دو گزارش شوند • تروفوزوئیت حاوی RBC و یا تروفوزوئیت موجود در مایع آبنه تشخیص قطعی هیستولیتیکاست . (**سوال ۱۸۶ اسفند ۸۷**)
۲. **انتاموبا کلای** : کیست ۸ هسته ای دارد • گاه حاوی باکتری • برخلاف هیستولیتیکا ، کاریوزومش غیر مرکزی و کروماتینش منظم است .
۳. **انتاموبا هارتمانی (= نژاد کوچک = Small race)** : تنها راه تشخیصی اش از هیستولیتیکا ، اندازه بسیار کوچک آن است • حداکثر اندازه تروفوزوئیت و کیست به ترتیب ۱۲ و ۱۰ میکرون است .

۴. **انتاموبا زینژیوالیس** : کیست ندارد • تنها گونه ای که WBC می خورد • تنها آمیب ساکن دهان (عمق لثه ها) و عامل ایجاد پیوره .
۵. **انتاموبا موشکوفسکی** : در فاضلاب است (لذا آزادی می باشد)
۶. **یداموبا بوتجلی** : به دلیل واکنش گلیکوژنی مرحله کیست با ید به خوبی رنگ می گیرد • کیست ۱ هسته ای
۷. **اندولیماکس نانا** : کیست ۴ هسته ای و فاقد اجسام کروماتوئیدی • به همراه هارتمانی کوچکترین تک یاخته های دستگاه گوارش اند • جهنده
۸. **بلاستوسیستیس هومینیس** : چندین فرم دارد (کیستی ، گرانولر ، واکوئلی ، جوانه دار ، فیلامنت دار ، ...) • بی هوازی اجباری • در دو صورت نیاز به درمان دارد : (A فقط همین انگل گزارش شود و B) در هر میدان میکروسکوپ با عدسی ۴۰ ، تعداد بیش تر از ۱۵ عدد دیده شود .

آمیب های آزادی

- ✓ **گونه های آکانتوموبا** : پاهای کاذب خار مانند (Acanthopodia) دارد • Airborne است (در هوا و گرد و غبار وجود دارد) • در بافت های میزبان به کیست تبدیل می شود • دو بیماری ایجاد می کند : ۱. **کراتیت قرنیه** که ریسک فاکتورهای آن عبارتند از : لنز تماسی ، تروما ، شنا ، باغبانی و ... / علائم : تاری دید ، Photophobia ، درد شدید چشمی (Suicidal Pain) ، آپسه داخل استروما ، از راه های پیشگیری استفاده از محلول ۳٪ H₂O₂ برای لنزها . ۲. **انسفالیت گرانولوماتوز آمیبی (GAE)** : آمیب از راه بینی هنگام شنا و یا جراحی های پوستی خود را به مغز می رساند و در افرادی که نقص ایمنی دارند ایجاد بیماری می کند / تشخیص بوسیله ی CSF / درمان به دلیل سد خونی مغزی و کیست های مقاوم ، ناموفق است .
- ✓ **بالاموئیامندری لاریس** : بسیار شبیه آکانتوموباست و برای تفریق این دو از IFAT استفاده می شود • از طریق پوست و مجاری تنفسی (بینی ، ریه و ...) خود را به مغز رسانده و GAE می دهد ولی GAE آن به خاطر شنا نیست بلکه ثانویه است (برخلاف آکانتوموبا) • گاهی ایجاد ضایعات پوستی می کند • برخلاف آکانتوموبا چون افراد سالم را هم درگیر می کند ، قابل توجه تر از آکانتوموباست .
- ✓ **نگلریا فاولری (= آمیب تاژکدار)** : سه شکل آمیبی ، تاژکدار و کیست دارد • در افراد کاملاً سالمی که در آب و هوای گرم شنا می کنند از طریق بینی به مغز رسیده و ایجاد منگوانسفالیت آمیبی اولیه (PAM) می کند • برخلاف آکانتوموبا و بالاموئیا ، مننژ را هم درگیر می کند • تشخیص با CSF است . از روش های ایمونولوژیک می توان کمک گرفت ولی روش های سرولوژیک اصلاً مناسب نیستند (چون فرد سریع از بین می رود و فرصت تولید آنتی بادی ندارد) .

تاژکداران :

تاژکداران روده ای – تناسلی

- از ۶ گونه ای که در زیر می آید ، ژیا ردیا لامبلیا ، دی انتاموبا فراژیلیس و تریکوموناس واژینالیس ، بیماری زا و بقیه غیر بیماری زا هستند .
۱. **ژیا ردیا لامبلیا (= ژیا ردیا دنونالیس)** : شایع ترین تاژک دار • تروفوزوئیت گلایبی شکل با ۲ صفحه مکنده ، ۲ هسته ، ۲ جسم میانی (جسم پارابازال) و ۴ زوج (۸ عدد) تاژک • کیست بیضی (تخم مرغی) شکل با ۴-۲ هسته ، ۴ جسم میانی و بقایای تاژک • تروفوزوئیت و کیست دارای آکسونم (= تاژک خلفی = بخش داخل سلولی تاژک) هستند • آلودگی از طریق خوردن (چرخه Oral – Fecal) کیست رسیده (۴ هسته ای) به وجود می آید • روده باریک درگیر می شود (**سوال ۱۷۹ اسفند ۸۵**) • افراد دچار کمبود IGA به ژیا ردیا حساس اند • عوامل زمینه ای موثر عبارتند از : سوء تغذیه ، کاهش اسید معده ، گروه خونی A • تنها تک یاخته ای که اتوزینوفیلی می دهد . • از مبتلایان : ۷۰٪ بدون علامت اند ولی کیست دفع می کنند . بقیه یا فرم حاد بیماری را دارند (مهمترین علامت استئاتوره یا مدفوع چرب است) یا فرم مزمن (که علاوه بر استئاتوره ممکن است کوله سیستیت (درگیری کیسه صفرآ) نیز رخ دهد . (**سوال ۱۷۸ اسفند ۸۹**) • در موارد شدید امکان ایجاد سندروم سوء جذب نیز وجود دارد • تشخیص : دیدن تروفوزوئیت در اسهال و یا کیست در مدفوع طبیعی (آزمایش مدفوع باید ۳ بار انجام شود) ، گاهی استفاده از مایع دنودنوم • بهترین درمان : مترونیدازول
۲. **کیلوماستیکس مسنیلی** : همچون ژیا ردیا از طریق آب و غذا به روده ی بزرگ می رسد ولی غیر بیماری زا است • تروفوزوئیت ۴ تاژک و انتهای خمیده دارد • کیست ۱ تاژک و قطبی پستانک مانند دارد • تروفوزوئیت و کیست هر دو دارای سیتوستوم (دهان) و ۱ هسته اند .
۳. **دی انتاموبا فراژیلیس** : کیست ندارد • تروفوزوئیت عموماً ۲ هسته ای است • انتقال آن از طریق تخم کرمک (اکسیور) است و به کریپت های روده بزرگ می رود .
- ✓ **تریکوموناس** : کیست ندارد • تروفوزوئیت گلایبی شکل با ۱ هسته ، ۴ تاژک قدامی ، اکسوستیل (= Axostyle نوعی محور طولی) ، غشا مواج به همراه کوستا که ساختاری میله مانند و ضخیم در پایه این غشا است (غشا مواج در گونه هومینیس کامل است و ادامه اش تاژک خلفی را می سازد ولی این غشا در نوع واژینالیس و تناکس کوتاه است .) • شیوع آن ۱۰ - ۲۵٪ است . (**سوال ۱۸۶ شهریور ۸۶** ، **اطلاعات مقایسه ای برای سایر گزینه ها وجود ندارد جز اینکه شیوع بالانتیدیوم کلای در انسان کم است**)
۴. **تریکوموناس هومینیس** : در روده بزرگ و غیر بیماری زا .
۵. **تریکوموناس واژینالیس** : علاوه بر موارد ذکر شده ، تاژک آزاد (تاژک برگشتی) هم در پایین دارد که البته همچون هومینیس ادامه ی غشا مواج نیست • راه انتقال : Sex ، توالد فرنگی ، استخر آلوده و ... • بیماری حاصله از دسته بیماری های جنسی STD می باشد • عموم مردان و ۵۰٪ زنان آلوده بدون علامت اند (گاهی در مردان درگیری مجاری ادراری و بزرگی پروستات و درمابقی زنان ترشح ، سوزش ، خارش و عفونت مثانه وجود دارد) (**سوال ۱۸۱ اسفند ۸۶**) • زنان با سن ۲۰ تا ۳۵ سال بیشتر آلوده می شوند • با کارسینوم رحم همبستگی دارد • هر دو زوج باید با هم درمان شوند • درمان : مترونیدازول

۶. **تریكوموناس تناکس** : در لثه ها و دندان های خراب جای دارد • غیربیماری زا است ولی گاهی باعث عفونت ریه می شود .

تاژکداران خونی – نسجی

- راسته ی کینتوپلاستیدا ← خانواده ی تریپانوزوماتیده ← گونه های لیشمانیا و گونه های تریپانوزوما در این تاژکداران ، تاژک از جسم پایه ای (basal body) منشا می گیرد و اندامکی به نام کینتوپلاست (که نوعی میتوکندری دارای DNA است) در نزدیکی آن دیده می شود . بر مبنای محل کینتوپلاست ، این تاژکداران به ۴ شکل دیده می شوند (قدام به طور قراردادی ، محل خروج تاژک تعریف می شود) :
۱. آماستیگوت (شکل لیشمانیایی) : فاقد تاژک ، کینتوپلاست مجاور هسته
 ۲. پروماستیگوت (شکل لپتومونادی) : کینتوپلاست در قدام سلول
 ۳. اپی ماستیگوت (شکل کریتیدیایی) : کینتوپلاست در مرکز سلول ، تاژک با جدار سلول پرده مواج می سازد .
 ۴. تریپوماستیگوت (شکل تریپانوزومی) : کینتوپلاست در خلف سلول ، اینجا نیز پرده مواج وجود دارد و از حالت قبل بلند تر است .

لیشمانیا

دو فرم دارد : آماستیگوت (در سلول های هسته دار و علی الخصوص ماکروفاژهای انسان) و پروماستیگوت (در بدن پشه ناقل و همچنین محیط کشت) • **ناقل** : پشه های خاکی (Sand flies) که در دنیای قدیم یعنی غیر از قاره آمریکا ، عامل انتقال فلبوتوموس ⚡ (سوال ۱۷۷ اسفند ۸۹) و در دنیای جدید یعنی قاره آمریکا ، عامل انتقال لوتزومیا می باشد . (بعداً توضیح داده می شود که پشه های خاکی ، خانواده ای از حشرات به نام سایکودیده را تشکیل می دهند) فقط جنس ماده حشرات در انتقال مهم اند • فرم آماستیگوت پس از اینکه توسط پشه و همراه خون از فرد آلوده مکیده شد ، به فرم پروماستیگوت تبدیل می شود و فرم اخیر است که به انسان منتقل شده و به شکل آماستیگوت در می آید .

انواع لیشمانیازیس (L)

- پوستی (CL) یا سالک :
 - دنیای قدیم :
 - ✓ **ACL (انسانی) = UCL (شهری) = زخم خشک ← عامل** : لیشمانیا تروپیکا • **ناقل** : فلبوتوموس سرجنتی • **مخزن** : انسان (گاهی سگ سانان) ⚡ (سوال ۱۸۲ اسفند ۸۶)
 - ✓ **ZCL (زئونوز) = RCL (روستایی) = زخم مرطوب ← عامل** : لیشمانیا ماژور • **ناقل** : فلبوتوموس پاپاتاسی • **مخزن** : جوندگان (مثل نوعی موش صحرایی به نام رومبوس آپیموس)
 - ✓ **DCL (منتشر) ← عامل** : لیشمانیا اتیوپیکا • **ناقل** : فلبوتوموس پدیلیس • **مخزن** : فرد بیمار و خرگوش هیراکس
 - دنیای جدید (**NWCL**) • **عامل** : مجموعه ی لیشمانیا مکزیکانا • **ناقل** : گونه های لوتزومیا • **مخزن** : جوندگان
 - احشایی (VL) یا کالاآزار یا تب سیاه :
 - دنیای قدیم :
 - ✓ **مدیترانه ای (ZVL) ← عامل** : لیشمانیا ایفانتوم • **ناقل** : فلبوتوموس های ماژور (جنوب ایران) و کاندلاکی (شمال ایران) • **مخزن** : سگ و سگ سانان مثل روباه و شغال ⚡ (سوال ۱۸۱ بهمن ۸۵)
 - ✓ **هندی (AVL) ← عامل** : لیشمانیا دونووانی • **ناقل** : فلبوتوموس آرژنتیپاس • **مخزن** : انسان
 - ✓ **آفریقایی ← عامل** : لیشمانیا آرچیبالدی • **ناقل** : فلبوتوموس آرینتالیس • **مخزن** : نامشخص
 - دنیای جدید (**NWVL**) • **عامل** : لیشمانیا شاگازی • **ناقل** : گونه های لوتزومیا • **مخزن** : سگ سانان
 - جلدی – مخاطی (MCL) یا **Espundia** : فقط در دنیای جدید • **عامل** : مجموعه ی لیشمانیا برازیلین سیس • **ناقل** : گونه های لوتزومیا • **مخزن** : نوعی جونده ⚡ (سوال ۱۸۳ شهریور ۸۷)
- گونه های لیشمانیایی پوستی ، سرمادوست و گونه های احشایی ، گرما دوست اند .
- در ایران موارد روبرو وجود دارد : **ACL** (تهران ، بم ، یزد ، مشهد) ، **ZCL** (اصفهان در صدر گزارشات) ، **ZVL** (شامل ۷۰٪ گزارشات ، کانون شمال غرب : اردبیل و آذربایجان شرقی / کانون جنوب غرب : فارس و بوشهر / کانون ایل بختیاری که بین خوزستان و شهرکرد جایجا می شوند) ، **AVL** (شامل ۳۰٪ گزارشات ، مخصوصاً از کانون شمال غرب) . سایر موارد در ایران مشاهده نمی شود .
- DCL** در قاره آفریقا وجود دارد و انگل آن از راه خون و لنف منتشر می شود .
- لیشمانیا دونووانی گاه باعث لیشمانیازیس جلدی پس از کالاآزار (PKDL) می شود که البته در ایران وجود ندارد .

مقایسه **ACL** با **ZCL**: در دوره زخم، دوره کمون و تعداد انگل موجود در ضایعات بیشتر و زخم ها عموماً در صورت است که امکان عود مجدد دارد ولی تعداد زخم ها در ZCL بیشتر و مکان آن ها عموماً در دست و پاهاست.

تشخیص: ۱. مشاهده انگل (نمونه برداری در CL از حاشیه زخم و در VL با اسپیراسیون مغز استخوان یا طحال صورت می گیرد) ۲. سرولوژی (تیتراژ Ab) ۳. ایمونولوژی (تزریق Ag محلول به یک بازو و آب مقطر به بازوی دیگر و مقایسه ی واکنش آن ها = تست لیشمانین)

برای کشت انگل می توان از محیط 3N که دو فاز جامد (آگار و نمک) و مایع (RPMa = محیط کشت سلولی یا سرم فیزیولوژیک) دارد استفاده کرد.

علائم نوع جلدی: اریتما ← پاپول ← زخم (Ulcer) ← Scar • علائم نوع احشایی: بزرگی کبد و طحال (Pancytopenia +) کاهش RBC و WBC به دلیل دیگری مغز استخوان (سوال ۱۸۰ مرداد ۸۸) X (سوال ۱۱۸ اسفند ۸۸)

کنترل: توری، دورکننده ها، استراحت در پشت بام

لیشمانیازسیون: تزریق پروماستیگوت زنده برای پیشگیری که منسوخ شده است. • واکسیناسیون: نسل اول (پروماستیگوت کشته شده)، نسل دوم (واکسن های subunit که دارای Ag یا DNA انگل اند)، نسل سوم (واکسن زنده یا واکسن knockout) • درمان: ۱. آنتی موان ۵ ظرفیتی (مثل گلوکانتیم) ۲. آمفوتریسین B (در صورت مقاومت به داروی اول) ۳. آلپوپرینول ۴. ایمونوترابی (با اینترلوکین ها مثل IFN-γ) • هم انتقالی HIV و VL وجود دارد • در ایران CL به صورت آندمیک و VL به صورت اسپورادیک وجود دارد • لیشمانیازیس جزو بیماری های بازپدید و غیر قابل کنترل (Category = 1) قرار دارد • یک نشانه مهم در نوع احشایی افزایش گاماگلوبولین تا ۶۰-۷۰٪ پروتئین های سرم X (سوال ۱۸۴ اسفند ۸۷) • در لیشمانیا، ایمنی از نوع شرطی یا همراه است نه استریل (یعنی تا وقتی که انگل در بدن باشد از ورود انگل جدید جلوگیری می کند.)

تریپانوزوما

تریپانوزوما کروزی: جزو تریپانوزوماهای Stercorarian (مدفوعی)، زیرا توسط مدفوع ساس های خانواده ی ردویده (= ساس های بوسه زن = ساس های بینی مخروطی) و به طور مشخص، جنس تریانوما منتقل می شود. • بیماری توسط مدفوع (نه گزش) هر دو جنس (نر و ماده) ساس ایجاد می شود • بیماری منتقله: تریپانوزومیازیس آمریکایی (= بیماری شاگاس) [ساس نام برده می تواند در نوزادان باعث کم خونی شود.] • شاگاس جزو Category 3 است چون استراتژی کنترل موقتی داشته و در حال ریشه کنی است • چون تریپانوزوما در بدن ساس تکثیر و تغییر شکل دارد، روش انتقال Cyclopropagative است • از راه های دیگر انتقال، تزریق خون است (بعد از هپاتیت مهمترین بیماری منتقله توسط تزریق خون است) • بیمای زئونوز است و مخزنش انسان، حیوانات وحشی و خود ساس است • چرخه:

شاگاس دو فرم دارد:

۱. حاد: بزرگی کبد، شاگوما (اریتماتوز و التهاب در محل گزش)، رومان (ادم دور چشم)

۲. مزمن: نارسایی قلبی، حمله به سیستم اتونوم و ایجاد مگاکولون و مگازوفگوس.

در ایران فرمی شبیه به کروزی به نام تریپانوزوما رانجلی وجود دارد که غیر بیماری زا است • تشخیص می تواند با گزنودیگنوز (خونخواری یک ساس پاک و بررسی مدفوع آن برای وجود فرم تریپوماستیگوت) صورت گیرد.

انواع تریپانوزوما: (هر دو نوع بیماری جزو Category 1 (بازپدید و غیرقابل کنترل) هستند:

✓ **بروسه ای گامبینس** ← بیماری تریپانوزومیازیس گامبیایی (بیماری خواب غرب آفریقا) (فرم مزمن)

✓ **بروسه ای رودزیسنس** ← بیماری تریپانوزومیازیس رودزیایی (بیماری خوب شرق آفریقا) (فرم حاد)

هر دو جزو تریپانوزوماهای Salivarian (بزاقی) هستند زیرا توسط گزش مگس های جنس گلوسینا (تسه تسه) منتقل می شوند. X (سوال ۱۷۷ مرداد ۸۸) • هر دو جنس (نر و ماده) تسه در انتقال بیماری نقش دارند.

چرخه: مشابه مورد قبل است با این تفاوت که تریپوماستیگوت (فرم عفونی زا) وارد غده بزاقی حشره شده و انسان فرم آماستیگوت ندارد • علائم: شانکر تریپانوزومی (زخم، سرخی و درد ناحیه گزش در افراد غیر آفریقایی)، علامت وینتراتم (بزرگی غده لنفاوی پشت گردن)، درگیری CNS (اختلال در تعادل رفتاری، اختلال در راه رفتن و تکلم، تشنج، کما، ...) • در نوع رودزیسنس دوره نهفته کوتاه تر است و علائم سیر سریعتری دارند. • در تریپانوزومیازیس آفریقایی (گامبیایی و رودزیایی) تشخیص به وسیله Wet Smear صورت می گیرد. X (سوال ۱۹۴ شهریور ۸۹) • پیشگیری: پنتامیدین • درمان مراحل اولیه: سورامین • درمان مراحل پیشرفته: ملارسوپرول • درمان مراحل خیلی پیشرفته: افلومیتین

مژه داران

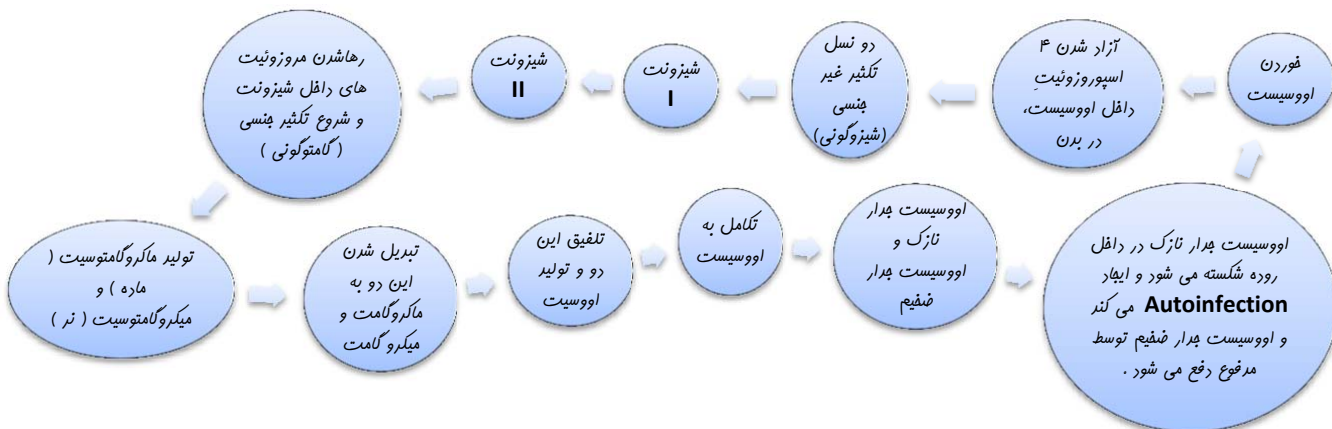
بالانتیديوم كلای: بزرگترین تک یاخته انگل انسان • تنها مژه دار بیماری زا در انسان • سیتوستوم (دهان) در قدام و سیتوپایگ (مخرج) در خلف • دو هسته: ماکرو، میکرو نوکلئوس • ۲ واکوئل انقباضی • **راه انتقال:** خوردن کیست (که دو جداره شفاف دارد) • برخلاف سایر تک یاخته ها به صورت عرضی تقسیم می شود • **بیماری:** اسهال خونی (دیسانتری) • در خوک زندگی می کند ولی ایجاد بیماری نه! • انسان میزبان تضادفی است.

اپی کمپلکسا (اسپوروزوا)

کروی شکل اند • بدون اندامک حرکتی (حرکت بر مبنای سر خوردن) • در پیکرشان مجموعه ی رأسی دیده می شود • تمامی جنس ها در چرخه زندگی شان مرحله تولید مثل جنسی (گامتوگونی و اسپوروگونی) و غیر جنسی (شیزوگونی = مروگونی) دارند • سیکل جنسی در میزبان اصلی (شکارچی = Predator) اتفاق می افتد که بیماری را نشان نمی دهد و سیکل غیر جنسی در میزبان واسط (شکار = Prey) رخ می دهد که بیماری را نشان می دهد • در برخی جنس ها (مثل کریپتوسپوریديوم و ایزوسپورا) این دو سیکل در بدن یک میزبان رخ می دهد .

انواع روده ای

✓ **کریپتوسپوریديوم پارووم:** روش زندگی: Intra Cellular / Extra cytoplasmic (بینابینی = زیر غشا و بدون ورود به سیتوپلاسم) • ایجاد اسهال خود محدود شونده (بیشتر در افرادی که نقص ایمنی دارند) • از روش های رنگ آمیزی به منظور تشخیص ، زیل نیلسون می باشد • راه انتقال: خوردن آب آلوده به اووسیست (حاصل از مرحله نهایی تولید مثل جنسی) • شایعترین و بیماری زا ترین کوکسیدیای روده باریک (در ایران و جهان) (سوال ۱۷۹ بهمن ۸۵)



✓ **گونه های ایزوسپورا:** سه گونه مهم: ناتالن سیس، هومینیس (امروزه این گونه، سارکوسیس تیس نام دارد)، پلی (مهمترین گونه)

گونه ی پلی: تنها میزبانش انسان است • ایجاد اسهال خود محدود شونده • **راه انتقال:** خوردن آب و غذای آلوده به اووسیست • اووسیست نارس حاوی توده ای به نام اسپوروبلاست است که در حالت بالغ این اسپوروبلاست ۲ اسپوروسیت می سازد که هر کدام ۴ اسپوروزوئیت سوسپسی شکل دارد . (اووسیست بالغ، ۸ اسپوروزوئیت دارد) • **درمان:** تری متوپریم + سولفامتوکسازول

✓ **سیکلوسپورا کای تانن سیس:** اووسیست بالغ، ۲ اسپوروسیت و هر اسپوروسیت ۲ اسپوروزوئیت هلالی دارد (اووسیست بالغ، ۴ اسپوروزوئیت دارد) • بیماری و راه انتقال و درمان مشابه مورد قبل • چون به کریپتوسپوریديوم شباهت دارد برای افتراق این دو، به بیمار تری متوپریم + سولفامتوکسازول می دهیم . اگر درمان شد عامل عفونت سیکلوسپورا و اگر درمان نشد عامل عفونت کریپتوسپوریديوم است .

✓ **گونه های سارکوسیس تیس:** سه گونه مهم: **بووی هومینیس** (= هومینیس که میزبان واسطش گاو است)، **سویی هومینیس** (میزبان واسط: خوک)، **لیندمانی** • **راه انتقال:** خوردن کیست داخل عضلانی گاو یا خوک • تفاوت اصلی آن با بقیه در این است که در آن ها اووسیست در محیط پخش می شود (توسط مدفوع) ولی در این انگل اسپروسیست (که ۴ اسپوروزوئیت دارد) در محیط پخش می گردد .

انواع خونی - نسجی

توکسوپلازما گوندی: شایعترین تک یاخته انگلی در انسان • انگل درون سلولی اجباری • زئونوز با طیف میزبانی وسیع (سوال ۱۹۳ شهریور ۸۹) • با افزایش سن آلودگی نیز افزایش می یابد • بیماری در کودکان شدیدتر است • از عوارض آن جسارت و سقط جنین است (سوال ۱۸۰ اسفند ۸۹) • سه فرم دارد: ① **تاکی زوئیت (تروفوزوئیت):** شکل غیر جنسی • هلالی شکل • دارای تقسیم مخصوصی به نام Endodyogeny (دوتایی داخلی) • داخل سلول های هسته دار قرار دارند که به این سلول ها، کیست کاذب

Pseudocyst) می گویند چون دیواره‌ی کیستیک ندارد و فقط غشا سلول وجود دارد . • **② برادی زوئیت (کیستوزوئیت)** : شکل غیرجنسی • رشد ، متابولیسم و تکثیر کند • تشکیل دیواره ای به دور چند هزار برادی زوئیت و ایجاد کیست نسجی • **③ اووسیست** : حاصل سیکل جنسی چرخه زندگی دو فاز دارد : **۱. فاز روده ای** : تکثیر جنسی و تولید اووسیست متعلق به این فاز است • **۲. فاز خارج روده ای** : تاکی زوئیت و برادی زوئیت را شامل می شود و می تواند در تمامی سلول های هسته دار اتفاق افتد • در بدن گربه هر دو فاز ولی در بدن انسان و دام به عنوان میزبان های واسط فقط فاز خارج روده ای دیده می شود • پس گربه : میزبان نهایی (به دلیل فاز روده ای و تولید اووسیستی که در مدفوع آن دیده می شود) و گاهی هم میزبان واسط (به دلیل فاز خارج روده ای / در این نوع میزبانی که دفع اووسیست وجود ندارد گربه تا توسط شیر یا گرگ خورده نشود ایجاد آلودگی نمی کند / این نوع میزبانی مربوط به زمانی است که گربه آلودگی مجدد داشته باشد) **راه انتقال بیماری به انسان** : ۱ . خوردن آب و غذای آلوده به اووسیست که حاوی ۲ اسپوروسیست و هر اسپوروسیست ۴ اسپوروزوئیت دارد ، که توسط گربه دفع شده • ۲ . خوردن گوشت دام آلوده به کیست نسجی (این دام نیز با خوردن اووسیست دچار توکسوپلاسموز شده است)

انتقال بیماری ۲ حالت دارد :

- ✓ **اكتسابی** : در افراد سالم معمولاً فاقد علائم بالینی است. • بارزترین علامت : لنف آدنوپاتی (تورم غدد لنفاوی)
- ✓ **مادر زادی** : آلودگی زمانی تهدید کننده است که مادر در دوران بارداری و برای بار اول به انگل آلوده شود • انتقال از مادر به جنین توسط فرم تاکی زوئیت و از طریق جفت می باشد . **⊗ (سوال ۱۷۷ اسفند ۸۶)** • در ۳ ماهه دوم بارداری احتمال آلودگی بیشتر ولی شدت علائم کمتر است (برعکس ۳ ماهه اول) **⊗ (سوال ۱۸۱ مرداد ۸۸)** • دسته ای از نوزادان در بدو تولد سالم ولی در دهه ۲ یا ۳ زندگی دچار کوری ناگهانی می شوند و دسته ای هم از بدو تولد دارای علائمی همچون مننگوآنسفالیت ، هیدروسفالی یا میکروسفالی ، کوریورینیت (= رتینوکوریئیدیت ← بارزترین علامت چشمی) ، بزرگی کبد و طحال ، پنومونی و یرقان هستند و گاه مرده به دنیا می آیند .
- شایعترین علامت در افراد دچار نقص ایمنی ، آنسفالیت می باشد **⊗ (سوال ۱۸۳ اسفند ۸۷)** • برای تشخیص می توان از تلقیح به حیوان حساس آزمایشگاهی یا PCR ژنوم انگل استفاده کرد ولی تست تشخیصی اختصاصی در توکسوپلاسموز **Dye Test** (تست رنگی) = سابین فلدمن می باشد • اولین **Ig** که در خون افزایش می یابد ، **IgM** است و سپس **IgG** (**IgG** در حد خاصی ثابت می شود ولی **IgM** در ابتدا ثابت و سپس کاهش یافته و تمام می شود) • پس با انجام ۲ آزمایش با فاصله ۲ هفته : افزایش **IgM** ← عفونت فعال (جدید) ، افزایش **IgG** و کاهش یا ثابت بودن **IgM** ← عفونت غیرفعال (قدیمی) • در موارد غیر از توکسوپلاسموز چشمی : **IgG** - ← عدم وجود آلودگی و **IgG** + ← وجود آلودگی • منفی بودن **IgG** یا PCR ژنوم انگل ، دلیل رد توکسوپلاسموز چشمی نیست • شدت عیار آنتی بادی با شدت بیماری رابطه ندارد و فقط + یا - بودن عیار ، حائز اهمیت است • دارو فقط در مرحله حاد عفونت و روی تاکی زوئیت تاثیر دارد • فقط افراد دچار نقص ایمنی نیاز به درمان با پریمتامین + سولفادایازین دارند • گاه به دو داروی قبلی پردنیزولون را می افزایند (درمان سه گانه = TTT) و حتی گاهی به این سه دارو ، کلیندامایسن را نیز اضافه می کنند (درمان چهار گانه)

گونه های پلاسمودیوم : پشه آنوفل ماده به عنوان میزبان نهایی (به دلیل شکل گیری اسپوروگونی یا مرحله جنسی در روده میانی آن) و انسان به عنوان میزبان واسط (به دلیل شکل گیری شیروزوگونی یا مرحله غیر جنسی) محسوب می شود. **⊗ (سوال ۱۱۷ اسفند ۸۸)** • چهار گونه از این انگل ایجاد مالاریا (تب نوبه = Ague fever) می کنند .

چرخه زندگی :

- ✓ **در بدن پشه** : خونخواری از فرد مبتلا و ورود میکرو و ماکرو گامتوسیت به بدن پشه ← تاژک دار شدن (Exflagellation) میکروگامتوسیت و گرد شدن ماکروگامتوسیت و سپس لقاح این دو ← تشکیل زیگوت ← متحرک و کرمی شکل شدن زیگوت و ایجاد سلولی موسوم به اووکینت ← ورود اووکینت به سلول های جدار معده پشه و ایجاد اووسیست ← ایجاد اسپوروزوئیت های سرنیزه ای درون اووسیست که وقتی رسیده شدند با پاره کردن اووسیست از طریق هموسل (جایگزین خون در پشه) به غده بزاقی پشه می روند .
- ✓ **چرخه خارج گلبولی (نسجی)** : هنگام گزش پشه آلوده ، اسپوروزوئیت ها از طریق خون به کبد می رسند ← اسپوروزوئیت ها در سلول های کبدی به فرم کریپتوزوئیت در می آیند ← تکثیر غیرجنسی (شیروزوگونی نسجی) و تولید شیزونت کبدی حاوی مرروزوئیت ها **⊗ (سوال ۱۷۹ مرداد ۸۸)**
- ✓ **چرخه داخل گلبولی** : مرروزوئیت ، شیزونت را پاره نموده و وارد خون می شود ← با ورود به گلبول قرمز ، مرروزوئیت به ترتیب به این فرم ها تبدیل می شود : تروفوزوئیت جوان (فرم حلقه ای یا رینگ) ، تروفوزوئیت در حال رشد ، تروفوزوئیت پیر ← تکثیر غیرجنسی (شیروزوگونی خونی) و تولید شیزونت خونی حاوی مرروزوئیت ← بلوغ شیزونت و ترکیدن گلبول قرمز ← رها شدن مرروزوئیت ها و آلودگی سایر RBC ها (برخی از مرروزوئیت ها به میکروگامتوسیت (نر) و ماکروگامتوسیت (ماده) تکامل می یابند .)

علائم در دوره شیروزوگونی خونی و همزمان با آزاد شدن مرروزوئیت ها از RBC ایجاد می شود . بدن در مقابل توکسین ها و آنتی ژن های تولید شده توسط انگل ، دچار لرز ← تب ← عرق می شود که به این علائم **پاروکسیزم** (حمله مالاریایی) می گویند .

عود (Relapse) : [مخصوص پلاسمودیوم ویواکس و اوآل] برخی اسپوروزوئیت ها پس از ورود به کبد ، اشکال خفته یا هیپنوزوئیت ها را ایجاد می کنند . هیپنوزوئیت ها می توانند پس از محو کامل انگل از خون در عفونت اولیه ، با انجام چرخه خارج گلبولی ثانویه باعث پیدایش مجدد انگل در خون شوند . **⊗ (سوال ۱۹۲ شهریور ۸۹)** [**دفت شود که ایجاد میکرو و ماکروگامتوسیت در بدن انسان و بلوغ و لقاح آن ها در بدن پشه است**]

ظهور مجدد (Recrudescence) : [مخصوص پلاسمودیوم فالسیپاروم و مالاریه] بازگشت نشانه های بیماری پس از یک دوره درمان و بهبود علائم ، به واسطه انگل های موجود در خون که تا قبل از این به دلیل تعداد کم ، موجب بروز علائم نمی شده اند ولی به علت کاهش یافتن پاسخ های ایمنی و یا درمان ناقص ، اکنون فرصت بروز علائم را یافته اند .

✓ **پلاسمودیم فالسیپاروم** : عامل مالاریای سه یک بدخیم • بیشترین مرزوثیت ها در هر سلول کبدی و بیشترین RBC های درگیر **۸ (سوال ۱۸۵ بهمن ۸۵)** • حمله به تمام رده های سنی RBC • بروز علائم هر ۴۸ ساعت یکبار • تروفوزیوت پیر و شیزونت در خون دیده نمی شود و حضور آن نشانه ی وخامت اوضاع است • دارای رینگ های آکوله که در حاشیه RBC قرار می گیرند • گامتوسیت هلالی (لوبیایی = سوسیسی) شکل • وجود رینگ های با ۲ کروماتین • RBC آلوده ، هم اندازه ی حالت طبیعی است • **عوارض** : مالاریای مغزی به دلیل انسداد عروق **۸ (سوال ۱۸۴ شهریور ۸۷)** **۸ (سوال ۱۷۹ اسفند ۸۹)** ، تب پیشاب سیاه (Black Water Fever) به دلیل همولیز RBC ها و ایجاد هموگلوبین اوری که با مصرف ناقص داروی کینین ارتباط دارد **۸ (سوال ۱۸۱ شهریور ۸۷)** ، نفروز کلیوی ، بزرگی کبد و طحال ، مالاریای معده ای – روده ای ، مالاریای غده فوق کلیوی ، جنون

✓ **پلاسمودیم ویواکس** : عامل مالاریای سه یک خوش خیم • مرزوثیت هایش به رتیکیلوسیت ها (RBC های نارس) حمله می کنند • بروز علائم هر ۴۸ ساعت یکبار • تمام مراحل انگل بزرگتر از مابقی گونه هاست • دارای رینگ آمیبی شکل • گامتوسیت کروی • RBC آلوده ، بزرگتر از حالت طبیعی است • **عارضه** : آنمی (استعداد به سایر بیماری ها ، کاهش قدرت بدنی ، بی حالی)

✓ **پلاسمودیم اووال** : عامل مالاریای سه یک خوش خیم • حمله به رتیکیلوسیت ها • بروز علائم هر ۴۸ ساعت یکبار • گامتوسیت بیضی • RBC آلوده ، بیضی می شود • **عارضه** ی آن مشابه ویواکس است.

✓ **پلاسمودیم مالاریه** : عامل مالاریای چهاریک • کمترین مرزوثیت ها در هر سلول کبدی • حمله به RBC های پیر • بروز علائم هر ۷۲ ساعت یکبار • تروفوزیوت نواری یا مستطیلی شکل • شیزونت گل مینایی • گامتوسیت کروی • RBC آلوده ، کوچکتر از حالت طبیعی است.

بقایای هموگلوبین باعث تشکیل پیگمان های قهوه ای یا سیاه می شود • هرگونه ، نوع خاصی از رنگدانه های Stippling دارد : فالسی پاروم ← مورر • ویواکس ← شوپنر • اووال ← جیمز • مالاریه ← زمین **۸ (سوال ۱۸۲ اسفند ۸۵)** • کم خونی داسی شکل و کمبود آنزیم G6PD مقاومت به فالسیپاروم را افزایش می دهد • سیاه پوستان فاقد آنتی ژن دافی بر روی RBC (FyFy) نسبت به ویواکس مقاوم اند • دوره نهفته در فالسیپاروم کوتاه و در مالاریه طولانی است .

سایر راه های انتقال : انتقال خون (گونه مالاریه بیشتر انتقال می یابد و شاهد حذف مرحله اسپوروگونی و شیزوگونی نسجی هستیم) • مادر به جنین • سرنگ اشتراکی • پیوند اعضا

مصونیت در مالاریا ، نسبی (Premunition) است و فقط تا زمانی که انگل در بدن هست فرد مصونیت دارد . **۸ (سوال ۱۸۵ اسفند ۸۷)** • مالاریا جز Category 2 می باشد یعنی با وجود استراتژی کنترل برای آن ، هنوز اپیدمی اش دیده می شود • در ایران گزارش اووال وجود نداشته • آلودگی مکرر به یک انگل ، تحمل نسبت به همان گونه را سبب می شود • مالاریه و ویواکس ناسازگار هستند و ویواکس باعث حذف مالاریه از خون می شود • ایران از لحاظ آلودگی به مالاریا در EMR (منطقه مدیترانه شرقی) قرار دارد و این منطقه شامل ۴ اندمیسیت است :

۱. ریشه کن شده (لبنان و فلسطین) ۲. در حال ریشه کنی (مصر ، سوریه و ...) ۳. اندمیسیت متوسط (ایران ، پاکستان ، عربستان ، عراق) ۴. اندمیسیت بالا (افغانستان ، یمن ، سودان ، جی بوتی ، سومالی)

ایران از لحاظ مالاریا شامل ۴ Striata است :

۱. انتقال به صورت محلی و بومی ← سیستان و بلوچستان (بیشترین شیوع مالاریا در ایران) ، هرمزگان ، فارس ، بوشهر ، خراسان **۸ (سوال ۱۷۹ شهریور ۸۶)**

۲. امکان انتقال وجود دارد ← تهران (شمیرانات ، اسلام شهر ، شهر ری ، ساو جیلاخ ، شهریار) یعنی پشه وجود دارد و در صورت ورود فرد آلوده امکان انتقال هست .

۳. امکان انتقال وجود ندارد .

۴. اصلاً گزارش نشده .

منطقه ای برای مالاریا آندمیک محسوب می شود که بیماری بیش از ۳ سال در آنجا شایع باشد و شاخص اندازه گیری آن ، شاخص طحالی است • **وکتور اصلی** : آنوفل استنفسی • تشخیص : تهیه Smear (تست غیر اختصاصی) یا تغلیظ (تست اختصاصی در صورت عدم دستیابی به نتیجه با Smear)

درمان : کینین (تاثیر روی شیزونت خونی / عوارض جانبی : کاهش شنوایی ، کاهش دید ، سقط جنین) • ۴-آمینوکیپولین ها مثل کلروکین و آمودیاکین (ضد گامتوسیت هستند به جز گامتوسیت رسیده ی فالسیپاروم) • ۸-آمینوکیپولین ها مثل پری ماکین (موثر روی شیزونت نسجی و گامتوسیت همه گونه ها) **۸ (سوال ۱۷۸ اسفند ۸۶)** • ریشه کنی مالاریا ← ۴ مرحله دارد : (۱) مقدماتی (آموزش) • (۲) حمله (حذف مخازن) • (۳) استحکام (شناسایی بیماری های گذشته) • (۴) نگاهداری (حفظ منطقه از آلودگی مجدد)

هنگام جستجو برای یافتن انگل مالاریا ممکن است به ارگانیسمی مارپیچی (اسپیروکتی) (به نام بوریلیا بربخوریم که یا شپشی است و یا کنه ای) (نوع کنه ای وارد RBC نمی شود و تب راجعه ایجاد می کند)

گونه های بابزیا : بسیار شبیه به انگل مالاریا و علائم مشابه آن • کنه های سخت (ایکسودیده) میزبان نهایی و ناقل آن است • گلابی شکل می باشد • انسان میزبان تصادفی است و RBC محل تکثیر آن است • در افراد فاقد طحال علائم شدیدتر است .

بند پایان: دارای تقارن دو جانبه • بدون بند بند • اسکلت خارجی • ضمیمه زوج بند بند

عنکبوتیان: بدن دو قسمتی (سرو سینه + شکم) • ۴ زوج پا • فاقد شاخک (آنتن) • فاقد بال

صد پایان: بدن پهن • در هر بند بدن ۱ زوج پا • گاز می گیرند (بدون تزریق سمی)

هزار پایان: بدن استوانه ای • در هر بند بدن ۲ زوج پا • گاز نمی گیرند

سخت پوستان: میزبان واسطه ی برخی بیماری های عفونی

کرم های زبانی شکل: انگل تصادفی انسان (ایجاد بیماری پنتاستومیازیس) • انگل واقعی دستگاه تنفسی خزندگان (مثل مارها)

حشرات: بدن سه قسمتی (سر + سینه + شکم) • سر دارای قطعات دهانی است که به این قطعات ۲ جفت پالپ وصل است • سر دارای ۱ جفت آنتن است • سینه دارای ۲ جفت بال و ۳ جفت پا است (به همین دلیل به حشرات هگزو پودا یا شش پایان می گویند)

نکته: تفاوت گزش با نیش زدن این است که در نیش زدن عضو مخصوصی برای تزریق سم وجود دارد (پشه گزش دارد ولی عقرب، مار و زنبور نیش می زنند)

راه های انتقال بیماری به وسیله بند پایان:

۱. مکانیکی: بین ناقل و عامل بیماری اختصاصیت وجود ندارد • عامل در بدن ناقل تکثیر و تغییر شکل ندارد • مثل انتقال وبا توسط مگس خانگی

۲. بیولوژیک: بین ناقل و عامل اختصاصیت وجود دارد و شامل سه نوع است:

ا. **Propagative:** عامل در بدن ناقل فقط تکثیر می یابد • مثل تمام باکتری ها و ویروس های منتقله توسط حشرات از جمله بیماری تیفوس اپیدمیک، تیفوس اندمیک و تب دانگ

ب. **Cyclopropagative:** عامل در بدن ناقل علاوه بر تکثیر تغییر شکل هم می یابد • درجه اختصاصیت بسیار بالاست • مثل بیماری مالاریا و شاگاس جهانی

ج. **Cyclodevelopmental:** عامل در بدن ناقل بدون تکثیر فقط تغییر شکل می دهد • مثل بیماری فیلاریازیس که عامل آن فیلرها هستند.

۳. **TransOvarial (انتقال از طریق تخم):** وقتی جنس ماده به عامل بیماری زا آلوده شود، این عامل می تواند تخم ها را از طریق تخمدان آلوده کرده و نسل بعد چه ماده (دارای این عامل شوند) در کنه ها، مایت ها و برخی پشه ها دیده می شود.

پوست اندازی (= دگرذیسی = متامورفوزیس) در حشرات و عنکبوتیان:

✓ **کامل:** (تخم ← لارو ← شفیره (پوپ) ← حشره بالغ): در دو بالان (مگس ها، پشه ها) و کک ها

✓ **ناقص:** (تخم ← نمف (= پورگی = نوچه) ← حشره بالغ): در شپش ها، ساس ها، کنه ها و مایت ها

- نمف، مینیاتوری از حشره بالغ است و پیش از بلوغ باید چند مرحله پوست اندازی کند • موجودات دگرذیسی ناقص، انگل های خارجی می باشند.

کنه ها:

قطعات دهانی موسوم به کاپیتولوم یا سر دروغین که مجهز به هیپوستوم دنداندار (برای چسبیدن به بدن میزبان) و ۱ زوج کلیسر (عضو برنده) است • ۱ زوج پالپ (پدی پالپ) دارند • به منظور خونخواری زیاد، معده دارای دیورتیکول است.

تفاوت کنه های نرم و سخت: در کنه های نرم قطعات دهانی از سطح پشتی دیده نمی شود • کنه های نرم برخلاف کنه های سخت فاقد سپر پشتی یا اسکوتوم هستند • در کنه های نرم غده کوکسال که نوعی اندام دفعی است به راحتی دیده نمی شود • کنه های نرم چندین مرحله نمفی دارند و فقط هنگام خون خواری به انسان نزدیک می شوند ولی کنه های سخت یک مرحله نمفی دارند و علاوه بر خون خواری سیکل زندگی شان را هم روی بدن انسان می گذرانند • کنه های نرم چند میزبان و کنه های سخت فقط ۱ میزبان دارند.

آرگازیده (کنه های نرم):

سه گونه مهم: آرگاس، آتوبیوس، اورنیتودوروس • دو بیماری مهم منتقله: تب راجعه ی کنه ای (TBRF یا تب غریب گز) و تب Q

بیماری TBRF ← عامل: اسپیروکت هایی از جنس بورلیا (مهمترین گونه بورلیا، دوتونی است ولی در ایران بورلیا پرسیکا اهمیت بیشتری دارد) • **ناقل:** اورنیتودوروس، غیرمتالیک

مهمترین گونه در ایران اورنیتودوروس تولوزانی است • بورلیا با خونخواری کنه وارد بدن آن شده و با تکثیر زیاد، غده بزاقی، اندام کوکسال و تخم دان را آلوده می کند. در این مرحله کنه قادر به انتقال بیماری از طریق بزاق، اندام کوکسال و تخم است (البته در گونه تولوزانی انتقال از طریق اندام کوکسال وجود ندارد). • هیچگاه بیماری با مدفوع متالیک منتقل نمی شود.

ایکسودیده (کنه های سخت):

انتشار وسیع تر از کنه های نرم • فقط برای تخم ریزی از بدن انسان جدا شده و روی زمین می افتند • کنه های ماده بعد از تخم ریزی می میرند • بیماری ها:

۱. **فلج کنه ای:** فلج از پا شروع شده و به دستگاه تنفس می رسد (فلج حاد بالا رونده) • **گونه های ناقل:** ایکسودس، درماستور، آمبلیوما • فلج حاصل واکنش بدن انسان به بزاق کنه است و هیچ عاملی برای بیماری وجود ندارد.

۲. بیماری های حاصل از انتقال آربوویروس ها توسط کنه های سخت : انسفالیت کنه ای (TBE) ، انسفالیت بهاره – تابستانه ی روس (RSSE) ، تب هموراژیک Omsk (OHF) ، بیماری جنگل کیزانور (KFD) ، تب نیل غربی (WNF) ، تب کنه ای کلرادو (CTF) ، تب هموراژیک کریمه – کنگو (CCHF)
- CCHF : زئونوز • ایران جزو مناطق آندمیک است (۵ منطقه شایع : سیستان و بلوچستان **⊗** (سوال ۱۸۵ شهریور ۸۷) ، اصفهان ، فارس ، تهران – خوزستان ، خراسان) • عامل : نایروویروس ها • ناقل : گونه های هیالوما و آمبلیوما • مخزن : جوندگان و کنه ها • راه انتقال : گزش کنه سخت آلوده (دوره ی کمون کوتاه تر) ، تماس با دام و فرآورده های دامی آلوده (دوره کمون طولانی تر) • علائم : ترس از نور ، خونریزی زیر جلدی ، خونریزی دستگاه گوارش ، خون روی در ادرار و مدفوع • تشخیص محتمل با افت پلاکت و تشخیص قطعی با تست سرولوژی صورت می گیرد • درمان : درمان حمایتی + آنتی ویروس ریبواورین
۳. بیماری های حاصل از انتقال ریکتزیا توسط کنه های سخت : تب منقوط کوه های راکی (RMSF) ← عامل ریکتزیا ریکتزیا • تیفوس کنه ای سیبریایی ← عامل : ریکتزیا سیبریکا • تب بوتونیوز ← عامل : ریکتزیا کونوری • تب Q تب Q ← در ایران هم وجود دارد • عامل : کوکسیلا بورتنتی • راه های انتقال : گزش کنه های سخت و نرم ، غذا و مایعات آلوده ، انتقال از طریق تخم ، انتقال مکانیکی توسط مگس خانگی • مخزن : جوندگان و کنه ها
۴. بیماری لایم ← در ایران وجود ندارد ولی ناقل آن که ایکسودس است در شمال ایران وجود دارد • عامل : بوریلیا بورگدوفری **⊗** (سوال ۱۸۴ شهریور ۸۶)
۵. تولارمی ← عامل : فرانسیسلا تولارنسیس • راه های انتقال : گزش کنه های سخت **⊗** (سوال ۱۸۴ بهمن ۸۵) ، تماس با حیوان آلوده ، مصرف آب آلوده ، انتقال مکانیکی توسط مگس های خانواده ی تابانیده • علائم شبه آنفلوآنزا : درد شدید مفاصل و ناراحتی تنفسی .

مایت ها (هییره ها)

سارکوپتس اسکابیئی :

صفحه ای (دیسکی) شکل • پاهای تلسکوپیی • وجود پدیسل و بادکش (ساکر) برای چسبیدن به پوست میزبان • ایجاد بیماری گال یا جرب • سیکل زندگی : جفت گیری نر و ماده در سطح پوست ← حفر دالان توسط ماده و تخم گذاری ← رسیدن تخم ها و خروج از دالان ← انجام مراحل نمفی در سطح پوست و تبدیل شدن به مایت بالغ و از سرگیری چرخه • در این بیماری خون خواری وجود ندارد و هیچ پاتوژنی به انسان منتقل نمی شود • بیماری خانوادگی است و در مکان هایی که با هم زندگی می کنند (مثل زندان ها و خوابگاه ها) افزایش می یابد • در نواحی چین خورده تعداد مایت ها زیاد است • مایت ها جزو عوامل حساسیت زا محسوب می شوند و در واکنش به مایت ها و بزاق آن ها گاه جوش به وجود می آید **⊗** (سوال ۱۸۵ شهریور ۸۶) • تشخیص : تست جوهر یا روغن تتراسایکلین • در افرادی که دچار نقص ایمنی هستند (همچون افراد مبتلا به ایدز) پوست حالت شاخی و پوسته پوسته پیدا می کند که به شدت قابل سرایت است ← گال نروژی **⊗** (سوال ۱۸۰ بهمن ۸۵) • درمان : داروهای ضدخارش و داروهای گوگردی (مثل : بنزیل بنزوات ، متیل متانوات ، تتموزول)

دمودکس فولیکولورم و دمودکس برویس :

انگل های اجباری • کرمی شکل • داخل فولیکول های مو و غدد چربی • ایجاد جوش های مقاوم به درمان • درمان : پماد گوگردی دنیس

درماتوفالگوئیدس پترونی سینوس و درماتوفالگوئیدس فارینا :

کروی شکل اند • خون خواری ندارند • بیماری منتقل نمی کنند ولی با تغذیه از پوست های بدن انسان ایجاد آلرژی (مثل تنگی نفس و آسم) می نمایند • با یک واکسن ، افراد مبتلا به آلرژی را ایمونوتراپی می کنند • مبارزه : پایین نگه داشتن رطوبت تا زیر ۷۰٪ ، حرارت حدود ۵۰° برای شستن لباس ها ، سموم گوگرددار مثل بنزیل بنزوات

شپش ها

هر دو جنس خون خوراند • تخم شپش = رشک = نیت • تخم دارای اپرکول یا دریچه است • ۳ مرحله نمفی وجود دارد که هر سه خون خوراند • انگل اجباری انسان اند و وقتی بدن انسان را ترک کنند ، می میرند • به دما حساس اند • بهترین راه پیشگیری : رعایت اصول بهداشت فردی **⊗** (سوال ۱۷۸ اسفند ۸۷)

فتیروس پوبیس (شپشک عانه = شپشک زهار = شپشک خرچنگی) :

تخم گذاری روی موهای ناحیه تناسلی و زیربغل • انتقال توسط تماس جنسی و بچه هایی که با والدین می خوابند • درمان : Shaving و پرمتین ۱٪

پدیلولوس هومانوس (شپش بدن) :

- تیفوس اپیدمیک **۸ (سوال ۱۸۶ اسفند ۸۹)** ← عامل: ریکتزیا پروواژکی • مخزن: انسان • عامل، برای شپش بیماری زا است • انتقال از طریق مدفوع شپش است • از علائم می توان به هذیان گویی و ترس از نور اشاره کرد • فرم عود این بیماری را بریل زینسر می گویند .
 - تب خندق ← عامل: ریکتزیا کین تانا (بارتونلاکین تانا) • عامل، برای شپش بیماری زا نیست • باکتری از طریق مدفوع شپش منتقل می شود.
 - تب راجعه اپیدمیک ← مهمترین بیماری منتقله به وسیله شپش ها (تب راجعه اندمیک به وسیله کنه ها منتقل می شود) • در مناطق سردسیر ایران وجود دارد • عامل: بولیا رکورنتیس • چون باکتری وارد حفره ی عمومی بدن (همدسه) شپش می شود باید شپش له شود تا باکتری وارد بدن انسان گردد • از عوارض بیماری ، سقط جنین است .
- کنترل : شستن لباس با حرارت بالای ۶۰° ، اتوکردن درز لباس ها ، حشره کش (مثل DDT) ، پرمترین ، لیندن ۱۰٪ (پرمترین خاصیت تخم کشی دارد اما لیندن نه !)
- * بیماری های منتقله به وسیله ی شپش بدن به وسیله ی شپش سر منتقل نمی شوند .

پدیگولوس کپتیس (شپش سر) :

بیشترین آلودگی مربوط به شپش سر است • تخم شپش با یک ماده سیمانی به مو می چسبند • کنترل ← شانه مخصوص با دندانهای ریز و فشرده (روش مکانیکی) و پرمترین و لیندن

کک ها

گونه های مهم : پولکس ایریتنس ، گزنوپسیلا کتوپیس ، کتنوسفالیدس کانیس ، کتنوسفالیدس فلیس ، تونگا پنه ترانس • هر دو جنس خون خوارند و در انتقال بیماری نقش دارند • سه مرحله لارو کرمی شکل دارند • شغیره داخل پيله است • حشره بالغ نورگریز است • بدن نر دارای Penis خمیده و بدن ماده دارای اسپرماتد است • انتهای مری دارای عضو پیازی شکلی به نام پروونتریکول است که از برگشت خون از معده به مری جلوگیری می کند • گزش بیشتر در ناحیه قوزک پا است • دو بیماری مهم : تیفوس اندمیک ← عامل : ریکتزیا تیفی (موزری) • ناقل : گزنوپسیلا کتوپیس • مخزن : جوندگان • زئونوز • انتقال بیماری از طریق مدفوع کک است • کنترل : اول کشتن ناقل و سپس کشتن مخزن

طاعون ← عامل : یرسینیا پستیس • ناقل : کک جوندگان **۸ (سوال ۱۷۹ اسفند ۸۶)** • مخزن : Rat ها یا موش های اهلی • روش های انتقال : پروونتریکول مختل شده به وسیله تکثیر بیش از حد باکتری ، قطعات دهانی کک ، مدفوع کک • خود جونده هم به بیماری حساس است و از بین می رود • بیماری دارای دو سیکل سلواتیک (وحشی) و شهری است • بیماری زمانی خطرناک می شود که وارد سیکل شهری شود • طاعون ۳ فرم دارد : ① بابونیک (خیارکی) : بزرگ شدن غدد لنفاوی کشاله ران (اولین علامت پس از آلودگی) ، بیشترین فرم در اپیدمی ها ② سپتی سمیک (عفونی) : مرگ و میر بالا ، کمترین فرم در اپیدمی ها ③ پنومونیک (ریوی) : کک در انتقال بیماری نقش ندارد و با عطسه یا سرفه آلودگی منتقل می شود • ۳ کانون خاموش طاعون در ایران : مشهد، کردستان ، سراب • مرکز فعال طاعون : آفریقا - کک ها میزبان واسط برخی سستوها هستند : دیپلیدیوم کانینوم ، هیمنولپیس نانا ، هیمنولپیس دی مینوتا • تخم این کرم ها در مدفوع حیوانات خانگی دفع می شود ← لارو کک از مدفوع آلوده تغذیه می کند و بالغ می شود ← بازی کردن و یا بوسیدن حیوانات باعث ورود کک به بدن انسان و آلودگی انسان با کرم می شود .

✓ تونگا پنه ترانس : پس از جفت گیری ، کک ماده وارد زیرپوست شده و در آنجا تخم گذاشته ، باعث عفونت ثانویه و گاهی منجر به قطع عضو می شود .

ساس ها

خانواده ردوویده (ساس های بوسه زن = ساس های بینی مخروطی) :

دارای دوجنس رودینوس و تریاتوما است • هر دو جنس (نر و ماده) خون خوارند • ایجاد شاگاس و کم خونی به وسیله دفع مدفوع [بحث تکمیلی در بخش تریپانوزوما]

خانواده سیمی سیده :

گونه مهم آن سیمکس لکتولاریوس (ساس تخت خواب) است • هر دو جنس خون خوارند • در درز وسایل چوبی زندگی می کنند • می توانند کم خونی ایجاد کنند ولی بیماری ای را به انسان منتقل نمی کنند • مبارزه : سم کائوتترین ۰.۴٪ و سایپرومتیل ۱۰٪

« دوبالان »

مهمترین راسته از نظر انتقال بیماری به انسان ها • یک زوج از بال ها فعال و زوج دوم که Halter (بالاسینه) نام دارد در حفظ تعادل نقش دارد .

« زیر راسته ی نماتوسرا (پشه ها) »

پشه ها ، شب ها فعالند (در طول شب تخم گذاری ، جفت گیری و خون خواری می کنند) • در پشه های نر خون خواری وجود ندارد .

✓ **نماتوسرا ← کولیسیده ← آنوفلینه**

مهمترین جنس آنوفلینه، آنوفل می باشد • **تخم**: بر روی سطح آب گذاشته می شود و دارای اتاقچه هوایی است • **لارو**: ۴ مرحله ای، کرمی شکل، دارای سوراخ تنفسی (بدون سیفون)، موازی سطح آب • **شفیره**: واوی (ویرگول) شکل، دارای شیپور تنفسی مخروطی شکل • **پشه بالغ**: زاویه دار با سطح اتکا، فقط جنس ماده خون خواری می کند (تاکید بر جمله ی بالا)

بیماری های منتقله:

۱. **مالاریا** [بحث تکمیلی در بخش پلاسمودیوم]

۲. **فلاریازیس لنفاوی**: عامل بیماری ← فیلرها (که جزو نماتودا می باشند) • بیماری ۲ سیکل دارد: ① فرم دوره ای شبانه ← در طول شب میکروفیلرها در خون سطحی دیده می شوند و پشه ها در حین خون خواری می توانند آن ها را بردارند ② فرم تحت دوره ای شبانه ← تناوب وجود ندارد و در هر ساعتی از شبانه روز ممکن است میکروفیلرها در خون سطحی دیده شوند • میکروفیلرها در ماهیچه های سینه ای (پروازی) پشه به لارو عفونی زا تبدیل شده و با گزش پشه قادرند به انسان منتقل شوند و کرم بالغ را ایجاد نمایند که کرم بالغ هم پس از جفت گیری میکروفیلر را تولید می کند.

سه فیلر مهم در ایجاد این بیماری:

➤ **وشرریا بنکرفتگی** ← ^{نام بیماری} وشرریا بنکرفتین یا فیلاریازیس بنکرفتگی یا وشرریازیس ← انتشار وسیع در دنیا و فقط در شهرها

- | | | |
|--|--------------|---|
| نام عمومی بیماری ← پروگین، ژونوز - محدود به آسیا و عموماً در روستاها | ← نام بیماری | ۱. بروگیا مالایی ← ^{نام بیماری} فیلاریازیس مالایی |
| | | ۲. بروگیا تیموری ← ^{نام بیماری} فیلاریازیس تیموری |

علائم فیلاریازیس لنفاوی: تب، ادم، اتساع عروق لنفاوی اسکروتوم و پستان، الفانتیازیس (فیل پای) • این بیماری جزء Category 3 قرار دارد (در حال ریشه کنی است) • **درمان**: (MDA (Mass Drug Administration): استفاده از داروی دی اتیل کاربامازین (DEC) در سطح وسیع و به مدت طولانی / در صورت همراهی این بیماری با بیماری کوری رودخانه ای، دو داروی آلبندازول و ایورمکتین نیز افزوده می شود)

۳. **O'Nyong - nyong**: عاملش نوعی آربوویروس است • دارای تب حاد همراه با خون ریزی و گاه کشنده

✓ **نماتوسرا ← کولیسیده ← کولیسینه**

کولیسینه ها دارای گزش شبانه اند و بیشترین آزار و اذیت از طریق گزش پشه مربوط به آن هاست.

تخم: اغلب دسته جمعی روی آب گذاشته می شود / اتاقچه هوایی ندارد • **لارو**: سوراخ تنفسی بر روی سیفون تنفسی قرار دارد / با سطح آب زاویه دار است • **شفیره**: دارای شیپور تنفسی استوانه ای شکل • **پشه بالغ**: موازی با سطح اتکا • از این شش جنس متعلق به کولیسینه، سه جنس اول گسترش جهانی دارند (در ایران هم هستند البته غیر از آندس) و سه جنس بعدی خاص آمریکای لاتین اند • ۱. **کولکس**. ۲. **آندس**: تنها جنسی است که تخم خود را در حدفاصل آب و خشکی قرار می دهد (یعنی تخم آن درجاتی از خشکی را تحمل می کند) • آندس مانند آنوفل و برخلاف مابقی کولیسینه ها تخم خود را تک تک قرار می دهد نه دسته جمعی • بعضی گونه های آندس قادر به خون خواری در طول روز هم هستند • ۳. **مانسونیا**: تخم خود را زیر اجسام شناور بر سطح آب قرار می دهد • لارو آن برخلاف سایر جنس ها، برای گرفتن اکسیژن به سطح آب می آید و سیفون تنفسی اش را وارد آوند گیاهان می کند • ۴. **سابتس**: دارای رنگ های رنگین کمانی است • ۵. **هماگوگوس**. ۶. **پسوروفورا**

بیماری های منتقله:

۱. **فیلاریازیس لنفاوی**

۲. **بیماری های آربوویروسی**

ا. بیماری های آربوویروسی که ایجاد انسفالیت می کنند و ژئونوزند ← انسفالیت ژاپنی، انسفالیت سنت لوئیس، انسفالیت اسی شرقی و غربی، انسفالیت اسی و نوزولایی
ب. بیماری های آربوویروسی که ایجاد انسفالیت نمی کنند و ژئونوزند ← تب رودخانه ی Ross، چیکون گونیا (Chikungunya)، سیندبیس (Sindbis)، تب دره ی ریفت، تب نیل غربی

ج. تب دانگ ← ^{شدیدتر} تب هموراژیک دانگ (DHF) ← ^{شدیدتر} سندرم شوک دانگ (DSS): **عامل**: آربوویروس های خانواده ی فلاوی ویریده • این بیماری در ایران وجود ندارد • جزء Category 1 (بازدید و غیرقابل کنترل) • دارای ۴ سروتیپ است پس هر فرد ۴ بار می تواند به این بیماری مبتلا شود • ناقل اصلی این بیماری آندس اجیپتی (A.egypti) است که تیره های مستعمل وسیله ی خوبی برای رشد و نمو آن هاست. دو ناقل دیگر آندس سیمسونی (A.symphoni) و آندس آلبوپیکتوس (A.albopictus) اند که به وسیله گیاه بامبو به کشورهای مختلف منتقل می شوند • سیکل بیماری بین پشه و انسان جریان دارد و حیوان دیگری در آن دخالت ندارد • در فاز DSS، احتمال کما، مننژیت، فلج و حتی مرگ وجود دارد.

د. تب زرد ← **عامل**: آربوویروس های خانواده ی فلاوی ویریده • در آسیا (و از جمله ایران) این بیماری وجود ندارد • برخلاف تب دانگ ژئونوز است و میمون را هم درگیر می کند • دارای ۲ سیکل جنگلی و شهری - روستایی است:

در آفریقا:

✓ **سیکل جنگلی**: در بین میمون ها ← آندس آفریکانوس (A. africanus) • از میمون به انسان ← آندس بروملیه (A. bromeliae)

✓ سیکل شهری - روستایی : در بین انسان ها ← آندس اجیپتی (A. aegypti)

در آمریکا : ۸ (سوال ۱۸۶ اسفند ۸۵)

✓ سیکل جنگلی : در بین میمون ها ← گونه های هماگوس (Haemagogus) و سابتس (Sabethes) • از میمون به انسان ← هماگوس

✓ سیکل شهری - روستایی : در بین انسان ها ← آندس اجیپتی

میمون آمریکایی به دلیل اینکه به بیماری حساس است و از بین می رود مخزن خوبی محسوب نمی شود ولی میمون آفریقایی به دلیل عدم حساسیت به بیماری ، مخزن خوبی می باشد .

می دانیم در پشه های جنس نر خون خواری وجود ندارد ، با این وجود در برخی پشه ها ی نر آندس ویروس یافت می شود که به دلیل انتقال از طریق تخم (Transovarian transmission) است . این پشه های نر تب زرد را منتقل نمی کنند ولی مخزن محسوب می شوند • بیماری تب زرد دارای دو فاز است : فاز حاد ← مشابه آنفلوآنزا ، فاز سمی ← بازگشت تب ، درگیر شدن کبد و بروز زردی ، گاهی خون ریزی
واکسن تب زرد وجود دارد ← واکسن 17D

✓ نماتوسرا ← سراتوپوگونیده

جنس مهم آن کولیکوئیدس است • کولیکوئیدس به همراه پشه خاکی ها ، جزء کوچکترین دوابان نیش زن هستند • حمله با تعداد زیاد ، جبران جثه کوچکشان را می کند • از لحاظ دامپزشکی فوق العاده مهم اند • گاهی برخی فیله را به انسان منتقل می کنند .

✓ نماتوسرا ← سایکودیده (پشه های خاکی)

سه جنس مهم سایکودیده : فلبوتوموس (ناقل بیماری به انسان در دنیای قدیم) • لوتزومیا (ناقل بیماری به انسان در دنیای جدید (قاره آمریکا)) • سرجنتمیا (ناقل در بین خزندگان در دنیای قدیم) • تخم : در جاهای نمور و تاریک گذاشته می شود (مثلاً لانه خزندگان) • لارو : ۴ مرحله ای ، کرمی شکل ، موهای شبیه چوب کبریت ، ۴ مو به نام ابریشم مخرجی • شفیره : حالت ایستاده دارد • پشه بالغ : فقط ماده خونخوار است ، قدرت پرواز زیاد ندارند (پروازهای جهشی دارند) ، هنگام استراحت بال ها در بالای بدن نگه داشته می شوند . • اهمیت پزشکی :

۱. هارارا (Harara) ← واکنش سیستمیک شدید به علت گزش

۲. بارتونلوزیس ← عامل : باکتری بارتونلا باسیلی فرمیس • ناقل : لوتزومیا و ژوکاروم (چون ناقل لوتزومیاست پس بیماری مربوط به قاره آمریکا می باشد) • بیماری تب دار با درد شدید مفاصل

۳. تب پاپاتاسی = تب پشه خاکی = تب ۳ روزه ← عامل : نوعی ویروس • ناقل : فلبوتوموس پاپاتاسی • اکثراً گذرا و شبیه آنفلوآنزا با علائمی همچون : ترس از نور و تهوع و گاهی ایجاد مننژیت و آنسفالیت • شایع در حوزه ی مدیترانه • در ایران : تهران ، اصفهان ، دزفول ، خراسان ، بلوچستان • انتقال عامل به صورت Transovarial می باشد • پماد سنگر : برای دور کردن پشه

[بیماری هایی که باعث ترس از نور (= Photophobia = نورگریزی) می شوند : ۱. کراتیت قرنیه ی ناشی از آکانتوموبا . ۲. توکسوپلاسموزیس . ۳. تب هموراژیک کریمه - کنگو . ۴. تیفوس اپیدمیک . ۵. تب پاپاتاسی . ۶. سیستمی سرکوزیس چشمی]

۴. لیشمانیازیس ← [توضیحات تکمیلی در بخش لیشمانیا]

✓ نماتوسرا ← سیمولیده (مگس های سیاه)

با وجود اسمشان جزو پشه ها (نماتوسرا) محسوب می شوند • مهمترین جنس ، سیمولیوم می باشد • مثل همه ی پشه ها فقط ماده خون خواری دارد • برخلاف سایر پشه ها در یافتن میزبان علاوه بر بو از دیدن هم بهره می برد • تخم : تنها پشه ای که تخم هایش را در آب کاملاً جاری می ریزد • لارو : دارای برس دهانی • شفیره : دمپایی شکل • حشره بالغ : به همراه May Fly (یک دنده ای ها) تنها حشراتی اند که به صورت دسته ای از شفیره خارج می شوند / پشت قوز کرده دارد • بیماری منتقله :

انکوسرکیازیس (کوری رودخانه ای) ← جزء Category 3 (در حال ریشه کن شدن) ، عامل : انکوسرکاوولولوس (نوعی فیلر) ، میکروفیلر تمایل زیادی به بافت های زیر جلدی دارد (ایجاد خارش ، از بین رفتن پیگمان ها و لکه دار شدن پوست ، تشکیل ندول) و گاهی نیز با ورود به چشم منجر به نابینایی می شود • از نظر دامپزشکی نیز مهم است (مثل کولیکوئیدس)

[نکته: بیماری هایی که انتقالشان از طریق قطعات دهانی پشه هاست (نه از طریق بزاق) : لیشمانیازیس ، فیلاریازیس لنفاوی ، انکوسرکیازیس]

یادآوری :

۱. Category 1: بیماری های بازپدید و غیرقابل کنترل ← لیشمانیازیس • تریپانوزومیازیس آفریقایی (گامبایی و رودزیایی) • تب دانگ

۲. Category 2: بیماری هایی که با وجود استراتژی برای کنترلشان ، هنوز دارای اپیدمی اند ← مالاریا

۳. Category 3: بیماری های در حال ریشه کنی ← تریپانوزومیازیس آمریکایی (شاگاس) • فیلاریازیس لنفاوی • انکوسرکیازیس (کوری رودخانه ای)

« زیرراسته ی براکی سرا (خرمگس ها) »

✓ براکی سرا ← تابانیده

خانواده ی تابانیده دارای دو جنس مهم تابانوس و کریزوپس است • مشابه پشه ها ، فقط جنس ماده خونخوار است • تابانوس : گاهی باعث انتقال بیماری تولاری می شود • کریزوپس (مگس آهو) : ناقل لوالوا (نوعی فیلر) می باشد .

« زیرراسته ی سیکلورافا (مگس های حقیقی) »

✓ سیکلورافا ← گلوئوسینیده

مهمترین جنس ، گلوئوسینا (تسه تسه) می باشد • ویژگی های تسه تسه : وجود زائده ای به نام آریستا متصل به بند سوم شاخک که بر روی آن مو وجود دارد • وجود رگ بال به شکل ساتور • هر دو جنس نر و ماده خونخوارند • وجود غدد ضمیمه ای Milk gland به منظور تغذیه تسه تسه • همچون سیمولیوم در پیدا کردن میزبان از دیدن کمک می گیرد • خانواده های گلوئوسینیده ، سارکوفازیده و استروس اویس از خانواده ی اوستریده تنها خانواده های زیر رسته ی سیکلورافا هستند که لارو گذارند نه تخم گذار (گلوئوسینیده ← لارو L3 از بدن ماده خارج می شود ، سارکوفازیده ← لارو L1 از بدن ماده خارج می شود) (شماره ها به معنای مرحله تکامل لارو است)
بیماری منتقله به وسیله ی تسه تسه : تریپانوزومیازیس آفریقای (گامبیایی و رودزیایی) [توضیحات تکمیلی در بخش تریپانوزوما]

✓ سیکلورافا ← موسکیده (موسیده)

موسکا دومستیکا (مگس خانگی) :

تخم : روی مواد آلی در حال فساد گذاشته می شود • لارو : Maggot shape • سفیره : پوسته ی بشکه ای • حشره بالغ : آریستای هر دو طرف مو دارد ، یک جفت اسپیراکل در انتهای بدن ، قطعات دهانی فرورفته به داخل سر • این مگس در انتقال مکانیکی عوامل بیماری زا نقش دارد .

استوموکسیس کلسی ترانس (مگس اصطبل) :

آریستا در یک طرف مو دارد • هر دو جنس نر و ماده خون خوارند (مثل تسه تسه) • انتقال Trypanosoma evansi به حیوانات (نه انسان) • انتقال تخم درماتوبیا هومینیس (جزو خانواده اوستریده از زیر رسته ی سیکلورافا)

✓ سیکلورافا ← فائیده

دو گونه مهم آن ، فانیا کانی کولاریس و فانیا اسکالاریس است • آریستا فاقد مو می باشد • لارو دارای زوائد گوشتی است • در انتقال مکانیکی عوامل بیماری زا دخالت دارد • به ندرت در ایجاد میاز تناسلی - ادراری هم شرکت دارد .

میاز (Myiasis)

آلودگی بافت های زنده یا مواد آلی در حال فساد به لارو مگس های دوبالان (دیپترا) ، میاز گفته می شود . (سوال ۱۸۱ اسفند ۸۵)

طبقه بندی (بر مبنای قسمتی از بدن که آلوده شده) : پوستی ، زیرپوستی ، لته ای (در افرادی که با دهان باز می خوابند) ، چشمی ، نازوفارنژیال ، نوزوکومیال (بیمارستانی) ، گوشه ، گوارشی (روده ای) ، ادراری - تناسلی (نکته : دو نوع اخیر در انسان وجود ندارد مگر به صورت تصادفی : در گوارشی ، آلودگی تصادفی با لوسیلیا و کالیفورا • در ادراری - تناسلی ، آلودگی تصادفی با فانیا و موسکا)
طبقه بندی دیگر :

✓ میاز Creeping (= میاز خزنده) ← لاروها در قسمت های زیر جلدی ، تونل حفر می کنند .

✓ میاز Furuncular ← وجود لارو ها ، در دمل ها و جوش های سطح بدن.

✓ میاز Trumatic ← حمله ی لارو ها به زخم بدن انسان .

- میاز اجباری : لارو مگس باید قسمتی از سیکل زندگی خود را داخل بافت زنده ی انسان یا حیوان سپری کند .
 میاز اختیاری : لارو می تواند در هر جایی رشد کند چه روی زخم انسان چه روی مواد آلی در حال فساد .

سه خانواده مهم در ایجاد میاز : کالیفوریده ، سارکوفازیده ، اوستریده ۸ (سوال ۱۸۰ اسفند ۸۶)

✓ سیکلورافا ← کالیفوریده

نوع غیرمتابولیک : کوردی لوبیا آنتروپوفاگا

تخم ریزی روی خاک آلوده به ادرار یا مدفوع انسانی و حیوانی • لارو با استفاده از قطعات دهانی ، پوست را سوراخ کرده و وارد بدن انسان می شود (جز قسمت انتهایی اش که دارای روزنه تنفسی است) • پس از رشد ، لارو L3 از پوست بیرون آمده به روی زمین می افتد و به شفیره تبدیل می شود • لارو این مگس جوش هایی ایجاد می کند که خاصیت ترشعی ندارند • روی بدن لارو خارهایی وجود دارد که بیرون کشیدن آن ها را سخت می کند • برای بیرون کشیدن آن ها نخست باید روزنه ی تنفسی شان را با پارافین و یا وازلین پوشاند .

انواع متالیک :

۱. **کولکلیومیا هومینی وراکس (Screw worm دنیای جدید)** : ایجاد میاز اجباری در قاره آمریکا • تخم ریزی در حاشیه ی زخم ها و خون لخته شده • معمولاً به صورت دسته جمعی هستند • عمیقاً به بافت نفوذ می کنند • لارو L3 از پوست خارج می شود .
۲. **کریزومیا بزینا (Screw worm دنیای قدیم)** : ایجاد میاز اجباری در کشورهای غیر از قاره آمریکا • آسیب به چشم ، سقف دهان و مجرای گوش خارجی
۳. **گونه های لوسیلیا (بطری های سبز) و ۴. گونه های کالیفورا (بطری های آبی)** : ایجاد میاز اختیاری • تخم ریزی روی گوشت ، ماهی ، مرغ • در قصابی ها و کشتارگاه ها زیاد هستند • بافت های نکرور شده را می خورند • اهمیت پزشکی : الف) انتقال مکانیکی عوامل بیماری زا ، ب) نفوذ به زیر بانداز و ایجاد میاز نوزوکومیال ج) ایجاد عفونت ثانویه ، د) میاز تصادفی دستگاه گوارش

✓ سیکلورافا ← سارکوفازیده : این خانواده لارو گذار است و به جای تخم ، لارو L1 از بدن ماده خارج می شود .

۱. **گونه های سارکوفاگا** : ایجاد میاز اختیاری • شکم شطرنجی شکل • قراردادن لارو روی لاشه ی حیوانات ، مواد آلی در حال فساد و حاشیه ی زخم ها • اهمیت پزشکی : انتقال مکانیکی عوامل بیماری زا و ایجاد عفونت ثانویه
۲. **گونه های ولفارتیا** : مهمترین گونه ای که میاز اجباری ایجاد می کند • شکم دارای لکه های مثلثی و دایره ای • حتی می تواند به پوست سالم نواحی نازک بدن وارد شود .

✓ سیکلورافا ← اوستریده

۱. **درمانو بیا هومینیس** : ایجاد میاز پوستی یا جلدی در انسان و میاز گوارشی در دام • دارای سر ماسک مانند • تخم خود را بر روی مگس ها و پشه هایی که به بدن انسان نزدیک می شوند قرار می دهند • با نزدیک شدن این حشرات به انسان ، تخم باز شده و لارو روی بدن انسان می افتد و وارد پوست می شود • لارو L3 از پوست بدن بیرون می آید • همچون کوردی لوبیا آنتروپوفاگا روی بدن خود خارهایی برجسته ای دارند و برخلاف این گونه ، جوش هایی را روی پوست ایجاد می کنند که با داشتن ترشحات سروزی ، موجب جلب دیگر مگس های مولد میاز می شود .
۲. **اوستروس اویس (مگس سینوس گوسفند)** : در انسان میاز چشمی و گاه میاز لته ای می دهد (مخصوصاً در چوپان ها) • لارو گذار است و در هنگام پرواز لارو خود را به اطراف پرتاب می کند (علی الخصوص به سمت ترشحات بینی دام ها ، که بعد از آن لارو می تواند خود را به سینوس پیشانی برساند)
گونه های ایجاد کننده میاز در ایران ← کریزومیا بزینا ، ولفارتیا مگنیفیکا ، اوستروس اویس ، گونه های هایپودرمال

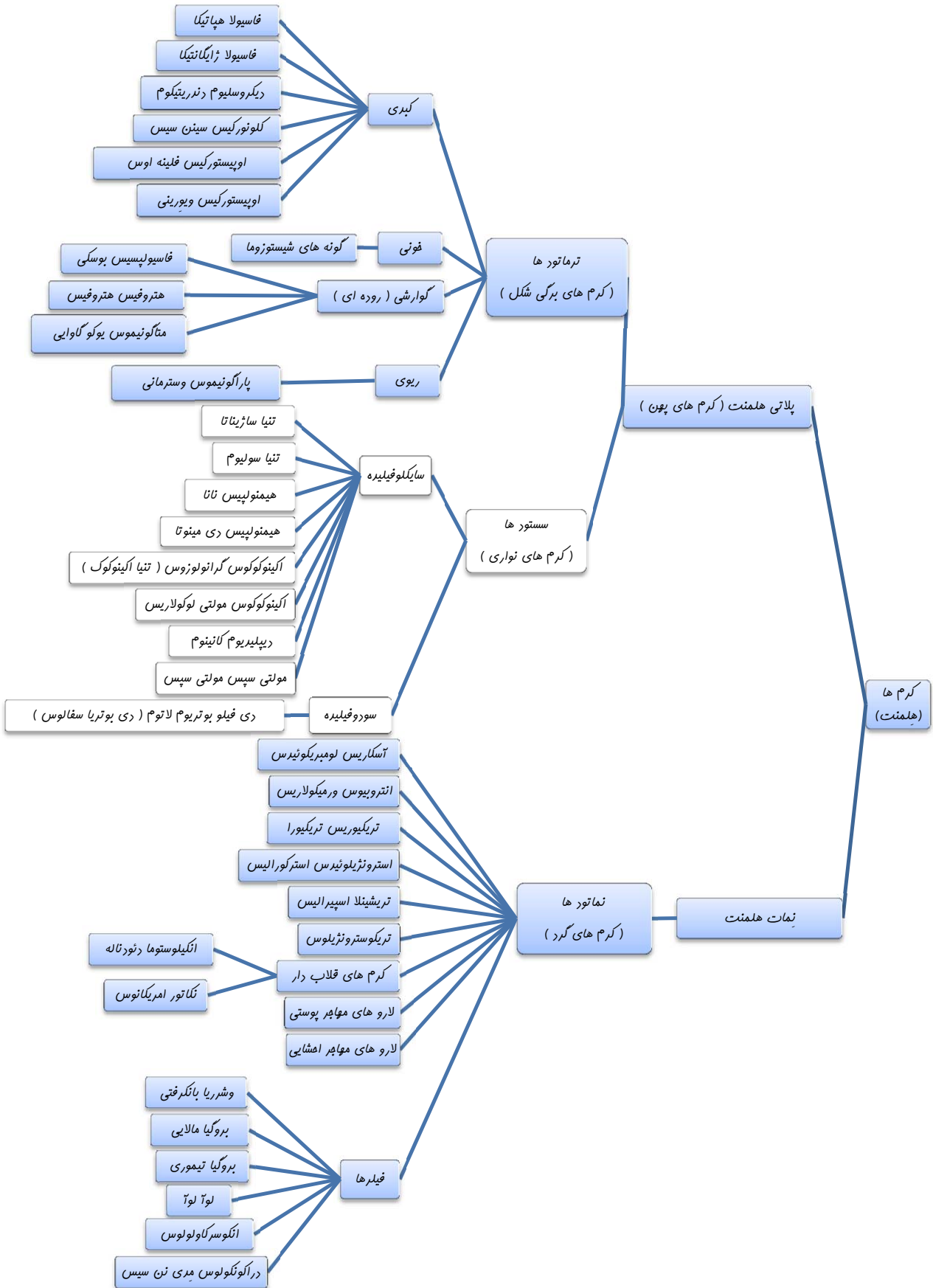
❖ **لارو درمانی** : به منظور درمان زخم های مقاوم به درمان (مثل زخم های سوختگی ، زخم بستر ، زخم دیابتی)
 دو شرط استفاده از لارو ← میاز اختیاری ایجاد کند + پرورش آن راحت باشد (گونه ی مورد استفاده معمولاً لوسیلیا سریکاتا است)
 مکانیسم بهبودی :

۱. ترشح آنتی بیوتیک بزاقی به نام آلاترین
۲. ایجاد PH قلیایی به خاطر تولید آمونیاک
۳. عمل به عنوان یک ماساژور قوی و افزایش جریان خون موضع زخم .

❖ **Forensic entomology (حشره شناسی قانونی)** : بسیار مفید به ویژه برای تخمین زمان مرگ .

اگر روی جسد ، مگس مولد میاز اجباری پیدا کنیم ← فرد بعد از رها شدن مرده است
برخی گونه ها فقط در سایه تخم می گذارند ولی جسد در آفتاب است ← جسد جا به جا شده
بر روی جسد هیچ حشره ای وجود ندارد ← جسد در محیطی مثل آب یا یخچال بوده
آنالیز مایع درون بدن حشره ← فرد از طریق سم کشته شده یا خیر

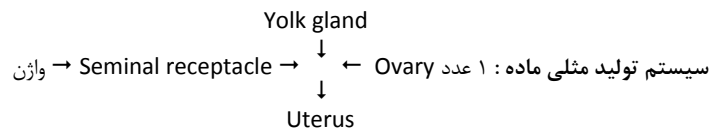
کرم ها



« ترماتود ها = کر های برگی شکل = فلوک ها »

مشخصات کلی : جزو کرم های Digenea (دو میزبانانه) هستند : میزبان واسط ← حلزون / میزبان نهایی ← مهره داران • دارای دو بادکش به نام های Oral Sucker و Ventral Sucker (به طور کلی به آن ها استایولا می گویند) [Oral Sucker ← حلق ← مری ← سکوم] • فاقد سوراخ های دفعی (خروج مدفوع از دهان) • سطح خارجی بدن دارای توپرکل و خار است • سیستم عصبی شامل ۲ گانگلیون عصبی در ناحیه حلق (Pharynx) • سیستم ترشحي شامل Flame Cells • ترشحات سلول های Flame به مثانه رفته و از آنجا دفع می شود . (ترماتود ها مجرای دفعی Anal ندارند ولی مجرای دفعی Renal دارند) • هرمافرودیت اند • شیسستوزوماها به عنوان یک استثنا برخلاف سایر ترماتودها که برگی شکل اند ، لوله ای می باشند و همچنین به جاری هرمافرودیت بودن ، Unisexual اند (یعنی در شیسستوزوماها دو جنس نر و ماده وجود دارد و البته جنس ماده درون Gynecophoric Canal که یک فرورفتگی در بدن جنس نر است ، زندگی می کند) • تخم ترماتودها دارای دریچه یا اپرکول است .

سیستم تولید مثلی نر : ۲ عدد Testicle ← Vas efferent ← Vas deferent ← Seminal vesicle ← Cirrus (سیر = آلت تناسلی نر) [سیر که در داخل Cirrus sac قرار دارد در محلی به نام Genital Pore واقع است] (کنار Seminal Vesicle ، پروستات هم قرار دارد)



✓ به این چهار راه ، Ootype می گویند : Seminal receptacle محلی برای تجمع اسپرم هاست که تخمکی که از Ovary آزاد شده و از راه Oviduct به Ootype رسیده را بارور می کند . Yolk gland با ترشح زرده از طریق Vitellin duct ، جنین را تغذیه می نماید . در جدار Ootype ، Mehli's gland قرار گرفته که پوسته ی تخم را می سازد . تخم سپس حرکت نموده و به Uterus می رود • (تاکید می شود که این دو سیستم در ترماتودهای غیر از شیسستوزوما ، در بدن یک کرم قرار دارند) .

درمان ترماتود ها : پرازی کوانتل • تشخیص ترماتودها : مشاهده ی تخم در مدفوع (غیر از شیسستوزوما هماتوبیوم که تخم آن در ادرار و پاراگونیموس وسترمانی که تخم آن در خلط مشاهده می شود)

چرخه زندگی ترماتودهایی غیر از شیسستوزوما :

ورود متاسرکر به بدن میزبان نهایی (انسان یا حیوان) ← کرم ← تخم حاوی پلاستومر (سلول جوانه ای شکل) ← ورود تخم به محیط آبی ← تبدیل پلاستومر به میراسیدیوم (لارو مزه دار) ← خروج میراسیدیوم از تخم و ورود به بدن حلزون ← تبدیل میراسیدیوم به اسپروسیت I ← تولید ردی (اسپروسیت II) درون اسپروسیت I ← پاره شدن اسپروسیت I و خروج ردی ← تبدیل ردی به سرکر ← خروج سرکر از بدن حلزون و چسبیدن به گیاهان ← تبدیل سرکر به متاسرکر با از دست دادن دم

((ترماتودهای کبدی))

فاسیولا هپاتیکا = کرم کبد گوسفند یا گاو

دارای مخروط راسی ، ۲ شانه و انتهای V شکل • ایجاد بیماری فاسیولیازیس • تخم آن جزو بزرگترین تخم ها در بین ترماتودهاست • در شمال ایران شایع است X (سوال ۱۸۷ شهبور ۸۹) • میزبان واسط : حلزون لیمنه ترونکاتولا • میزبان نهایی : گوسفند و گاو (انسان میزبان تصادفی است) • راه انتقال : خوردن سبزی یا آب آلوده به متاسرکر X (سوال ۱۸۶ اسفند ۸۶) نه گوشت و کبد آلوده ی گاو و گوسفند ! • ترماتود ، روده را سوراخ کرده به لوب چپ کبد رفته و از آنجا به مجاری صفراوی می رسد • عوارض : تب و ائوزینوفیلی X (سوال ۱۸۱ اسفند ۸۷) ، کارسینومای مجاری صفراوی ، یرقان انسدادی ، نشانگان هالزون (شکل حلقی عفونت به علت خوردن جگر خام حیوانات آلوده به کرم بالغ) ، آنمی • درمان : دی کلروفنل (بیتیونول) [علاوه بر پرازی کوانتل که در بالا گفته شد] برای آزمایش مدفوع ، فرد نباید جگر خورده باشد چون امکان ایجاد False Positive وجود دارد .

فاسیولا ژایگانتیکا

بسیار شبیه هپاتیکا ولی بزرگتر از آن ، فاقد مخروط راسی (Cephalic cone) ، فاقد شانه (به همین دلیل انتهای کرم U شکل است) و Ventral sucker بزرگتر

دیگروسلیوم دندرتیکوم

نقشه ی تولید مثلی ← Testicle ها در بالا ، Ovary در پایین ، Uterus در خلف (در هپاتیکا : T در پایین ، O و U در بالا) • تخم شکل D شکل ۲۰ میزبان واسط وجود دارد ← حلزون های خاکی (مثل هلی سلا) : با خوردن تخم (نه میراسیدیوم) آلوده می شود . سرکر به وجود آمده وارد ترشحات ریوی حلزون که توده لعاب دار (Slime balls) نام دارد می شود . ۲. مورچه های خانواده ی فورمیکا فوسکا : با خوردن Slime balls آلوده می شوند و سرکر های موجود در آن ها به مزوتوراکس مورچه رفته و به متاسرکر تکامل می یابند • راه انتقال : خوردن مورچه های آلوده که تحت تاثیر اسیدهای گوارشی ، مورچه هضم شده و متاسرکر بیرون می آید و با سوراخ کردن روده به کبد می رسد • علائم : انسداد مجاری صفراوی و هایپرپلازی سلول های این مجاری ، کلسیفیکاسیون کبد و ایجاد فیبروز ، سیروز کبدی

کلونورکیس سینین سیس = کرم کبدی چینی

نقشه تولید مثلی شبیه هپاتیکا • سکوم بدون انشعاب • دو میزبان واسط وجود دارد : ۱. حلزون های درپوشی (اپرکول) دار مثل آلوسینما و پارافوزارولوس ۲. ماهی های خانواده ی سیپرینیده • راه انتقال : خوردن ماهی خام حاوی متاسرکر • عوارض : انوزینوفیلی و بالارفتن WBC , فیبروز و گاه کارسینومای کبدی • نکته مهم : طبیعی بودن میزان SGPT و SGOT

اوبیستورکیس فلینه اوس

۲ میزبان واسط وجود دارد ← ۱. حلزون های بولینوس و ۲. ماهی های سیپربونئید (مثل کپور یا گول) • میزبان اصلی : گربه , سگ و روباه • راه انتقال به انسان : خوردن ماهی خام

اوبیستورکیس ویورینی

تفاوت آن با فلینه اوس در Testicle هایش است • ارتباط منطقی بین آلودگی به این انگل و کارسینومای کبد وجود دارد .

((ترماتودهای خونی))

گونه های شیستوزوما

در شیستوزوماها کرم نر قطورتر و کوتاه تر از کرم ماده است • ایجاد شیستوزومیازیس (بیلازیازیس) می نمایند • در سطح بدن کرم های نر , برجستگی هایی به نام BUSKS وجود دارد • در مورد کرم های ماده به شکل روبرو توجه شود : انتهای کرم → غده زرده ← تخمدان → رحم ← ابتدای کرم • در ترماتود ها , سکوم ۲ شاخه وجود دارد که در گونه های غیر از شیستوزوما تا انتهای بدن ادامه می یابد ولی در شیستوزوماها این دو شاخه به هم وصل می شوند • **چرخه زندگی** : میراسیدیوم دارای غدد نفوذ کننده است که با ترشح آنزیم های پرتولیتیک , بدن حلزون را سوراخ کرده و به آن وارد می شود . سرکر دو شاخه است و فورکو سرکر (سرکر چنگال مانند) نامیده می شود **⊗ (سوال ۱۸۴ اسفند ۸۹)** , متاسرکر وجود ندارد • **راه ابتلای انسان** : سرکر خارج شده از حلزون که متحرک است از راه پوست وارد بدن شده و ابتدا به شیستوزومولا و سپس به کرم بالغ تبدیل می شود

⊗ (سوال ۱۸۳ مرداد ۸۸)

نام	انتشار	برجستگی ها (Busks)	تعداد بیضه	نرها	محل اتصال سکوم	محل تخمدان (Ovary)	طول رحم (Uterus)	ماده ها	تعداد تخم ها	شکل تخم	میزبان واسط	محل کرم بالغ	تشخیصی	درمان	
														علیه تخم درون یافت ها	علیه کرم بالغ
ش. هماتویوم	آسیا و قاره میانه (شمال و جنوب ایران)	بسیار ظریف	کمترین	میان	برن	$\frac{1}{3}$ غلغی	بلند ترین	بولینوس و ترونکاتوس و بولینوس گلوبوسوس	بیشترین	با خار انتهایی	ورید های مثانه	تفم در ادرار	پرازی کوانتل	متری فونات	
ش. مانسونای	آفریقا و آمریکای لاتین	فراوان و مشخص	بین دو گونه ی دیگر	بین دو گونه ی دیگر	قرامی	$\frac{1}{3}$ قرامی	کوتاه ترین	بیومفالاریا یغنی فری , بیومفالاریا گلبراتا , بیومفالاریا آکلساندرینا	کمترین	با خار پائینی بزرگ	ورید های کولون و مزانتر	تفم در مدفوع	پرازی کوانتل	نیری دازول	
ش. ژاپونیکوم	شرق دور چین و فیلیپین	تقریباً صاف و خاقر Busks	بیشترین	تقریباً صاف و خاقر Busks	میان	$\frac{1}{3}$ غلغی	بین دو گونه ی دیگر و هم اندازه طول غده زرده	انگوملانیا نوزوفورا	بین دو گونه ی دیگر	با خار پائینی تفلیس رفته	ورید های روده کوچک	تفم در مدفوع	پرازی کوانتل	آکسامنیکونین	

بیماری زایی دوره ی کمون : راش (به علت سوراخ شدن پوست توسط سرکر ها) • تب کاتایاما (توسط ش. مانسونای و ش. ژاپونیکوم)

بیماری زایی در زمان تخم ریزی :

- **حاد** : گرانولوماتوز (به علت فعالیت سیستم ایمنی علیه تخم های موجود در بافت)
- **مزم** : Ulcer روده ای و ایجاد کولیت واکنشی (در ش. مانسونای) • آپاندیسیت • شیستوزومیازیس هپاتواسپلنیک (بزرگی کبد و طحال , افزایش فشار پورت و ایجاد آسیت) • فیبروز قلبی - ریوی

عوارض :

- **ادراری - تناسلی :** عمدتاً به دلیل رسوب تخم هاست و ایجاد پولیپ ، هماچوری (بلاردیوز) ، از کار افتادگی کلیه (به دلیل درگیری حالب) ، عدم باروری زنان (به دلیل درگیری گردن رحم یا لوله های فالوپ) ، عقیمی (به دلیل درگیری بیضه ها یا پروستات) و کارسینومای مثانه (در ش. هماتوبیوم)
- **CNS :** شیستوزومیازیس مغزی و ایجاد انسفالوپاتی (در ش. ژاپونیکوم) * درگیری نخاع (در ش. هماتوبیوم و ش. مانسونای)
- * تب تیفوئیدی مزمن یک عارضه ی شایع در شیستوزومیازیس روده ای می باشد . **۸ (سوال ۱۹۰ شهریور ۸۹)**
- * جلوگیری از این بیماری می تواند با پرهیز از شنا در آب های راکد و آلوده و همچنین از بین بردن حلزون ها ، صورت گیرد .
- * شیستوزوماهای پرندگان ، ایجاد درماتیت شیستوزومیایی (= درماتیت سرکری = خارش شناگران) می کند .

((ترماتودهای گوارشی (روده ای))))

فاسیولوپسیس بوسکی

بزرگترین ترماتود انسانی * فاقد مخروط راسی * سکوم بدون انشعاب * **میزبان واسط :** حلزون های خانواده پلانوربیده * **میزبان نهایی :** خوک (خوک مخزن این انگل است و انسان میزبان تصادفی می باشد) * **راه انتقال :** خوردن گیاه Chestnut (= شاه بلوط آبی = شاه تره ی آبی) و یا خارخاسک آلوده به متاسرکر * این کرم بر جذب غذا از روده تاثیر گذاشته (چون Brush border را می پوشاند) و با ایجاد زخم در روده ، تولید مدفوع خونی می کند * بیماری در ایران وجود ندارد .

هتروفیس هتروفیس

به همراه متاگونیموس یوکوگاوايي جزو کوچکترین ترماتودها هستند * دارای بادکش سومی به نام بادکش تناسلی (Genital sucker) است * ۲۰ غده زرده دارد * **میزبان واسط اول :** حلزون های خانواده ی تیارا که با خوردن تخم آلوده می شوند (مثل سیکل زندگی دیکروسلیوم دندریتیکیوم) * **میزبان واسط دوم :** انواعی از ماهی ها (مثل شاه ماهی) * **راه انتقال :** خوردن ماهی آلوده به متاسرکر .

متاگونیموس یوکوگاوايي

دارای کوتیکول خاردار * **میزبان واسط اول :** حلزون های خانواده ی سمی سولکوسپیرا و تیارا * **میزبان واسط دوم :** ماهی های شبه قزل آلاي آب شیرین

((ترماتود ریوی))

پاراگونیموس وسترماني

دارای کوتیکول خاردار * **میزبان واسط اول :** حلزون های خانواده ملانیا * **میزبان واسط دوم :** خرچنگ * **میزبان نهایی :** گوشت خواران خرچنگ خوار (مثلا انسان) * **راه انتقال :** خوردن خرچنگ آلوده به متاسرکر * **تشخیص :** مشاهده ی تخم در خلط یا مدفوع (البته پس از بلع خلط) * **علائم :** استفراغ خونی ، برونشکتازی ، فیبروز ریوی (مشابه سل در حالات مزمن بیماری) ، انوزینوفیلی

« سستودها = کرم های نواری = کرم های بند بند »

مشخصات کلی :

فاقد دستگاه گوارش اند و این وظیفه بر عهده پوشش سستود (Tegument) است که دارای میکروتريشيا (= میکرو تریکس) می باشد * همافروdit اند * ژنئوناند * **سر یا Scolex** ← دارای ۱ یا ۲ ردیف قلاب ، ۴ بادکش عضلانی (Sucker) ، شیار مکنده * **گردن** ← انجام بند سازی * **بدن یا Strabila** ← شامل ۳ نوع بند یا پروگلوتید : **نارس (Immature)** ← بندهای نزدیک گردن و فاقد ارگان ، **رسیده (Mature)** ← بندهای وسط بدن و دارای ارگان های تناسلی نر و ماده . **بارور (Gravid)** ← به دلیل وجود رحم واجد تخم ، اهمیت تشخیصی دارند .

ارگان های تناسلی :

- نر : بیضه ← مجرای آوران ← مجرای وبران ← Seminal Vesicle (محل ذخیره اسپرم در نر) ← سیر (آلت تناسلی نر) ← سوراخ تناسلی

• ماده : تخمدان ← مجرای تخم بر ← Ootype ← Seminal receptacle (محل ذخیره اسپرم در ماده) ← واژن ← سوراخ تناسلی
 دو ورودی دیگر به Ootype, یکی مجرای زرده است که ترشحات غده زرده را به آن وارد کرده و تخم را تغذیه می کند و دیگری رحم است که تخم ها وارد آن می شوند.
 Ootype محل لقاح و تولید تخم است • سستود ها دو نوع لقاح دارند : **Self-Fertilization** (در یک بند کرم) و **Cross-Fertilization** (بین دو بند یا دو بند از دو کرم)
 • **سیستم دفعی (Excretory)** : سلول های شعله ای (Flame cells) ← مجاری موئینه (Capillary duct) ← ۲ کانال سرتاسری ← ۲ سوراخ دفعی (Excretory pore)
 • **سیستم عصبی** : تعداد گانگلیون عصبی در ناحیه Scolex که Central nerve ring را ایجاد می کنند و از این حلقه ، انشعابات طولی و عرضی خارج می شود • ۲ میزبان دارند : **نهایی** ← آلودگی از طریق خوردن لارو و به وجود آمدن کرم بالغ در بدن آن , **واسط** ← آلودگی از طریق خوردن تخم و به وجود آمدن فرم لاروی
نقش انسان :

✓ **به عنوان میزبان نهایی** ← تنیا ساژیناتا , هیمنولپیس دی مینوتا , دیپلیدیوم کانینوم , دی فیلوبوتریوم لاتوم

✓ **به عنوان میزبان واسط** ← اکینو کوکوس گرانولوزوس و اکینو کوکوس مولتی لوکولاریس

✓ **به عنوان میزبان نهایی و واسط** ← تنیا سولیوم و هیمنولپیس نانا

تخم راسته ی سایکوفیلیده دارای جنینی به نام انکوسفر و تخم راسته ی سودوفیلیده دارای جنینی به نام کوراسیدیوم است (که هر دو نوع جنین ۶ قلاب دارند)
 - فرم های لاروی راسته ی سایکوفیلیده : ۱. **سیستی سرکوز (Cysticercus)** ← در تنیایها . ۲. **سیستی سرکوئید (Cysticercoid)** ← در هیمنولپیس ها و دیپلیدیوم کانینوم . ۳. **کیست هیداتید (Hydatid cyst)** ← اکینو کوکوس گرانولوزوس . ۴. **سنور (Coenor)** ← مولتی سپس مولتی سپس . (در بین این ۴ نوع لارو , فقط سیستی سرکوئید فاقد مایع و Solid است)

- فرم های لاروی راسته ی سودوفیلیده : **پروسر کوئید و پروسر کوئید** ← به ترتیب لاروهای مرحله اول و دوم در دی فیلو بوتریوم لاتوم
 درمان آلودگی با سستودها عموماً با پرازی کوانتل صورت می گیرد.

راسته ی سایکوفیلیده (Cyclophyllide) ← در این راسته سوراخ تناسلی در حاشیه بند هاست .

چرخه زندگی :

خورده شدن تخم توسط میزبان واسط ← به وجود آمدن فرم لاروی در این میزبان ← خورده شدن لاروم توسط میزبان نهایی ← به وجود آمدن کرم بالغ در بدن این میزبان
 دفع تخم یا بند Gravid حاوی تخم که بعداً پاره شده و تخم های آن خارج می شود (در تنیا ساژیناتا و سولیوم , اکینو کوکوس گرانولوزوس و دیپلیدیوم کانینوم , **بند** و در مابقی **تخم** از میزبان نهایی دفع می شود)

✓ **تنیا ساژیناتا = کرم نواری گاو = کرم کدوی غیر مسلح**

۴ تا ۱۲ متر ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ بند • در این کرم و تنیا سولیوم سوراخ تناسلی به صورت متناوب (چپ و راست) قرار دارد • چون قلاب ندارد , غیر مسلح نامیده می شود • فاقد رُستولوم • **میزبان واسط** ← گاو • **میزبان نهایی** ← انسان • پس از اینکه بندها از انسان دفع شد , جدار این بندها پاره شده و تخم ها آزاد می گردند . با خورده شدن این تخم ها توسط گاو , انکوسفر داخل آن آزاد شده و با سوراخ کردن روده گاو توسط ۶ قلابش (برخلاف کرم بالغ که قلاب ندارد) ابتدا وارد خون و سپس وارد عضلات گاو می شود . ۳ ماه بعد در آنجا , لارو Invaginated Cysticercus Bovis به وجود می آید که راه انتقال به انسان نیز خوردن گوشت گاو آلوده به این لارو است . در روده ی انسان به Devaginated Cysticercus Bovis تبدیل می شود و با چسبیدن به روده , ۳ ماه بعد به کرم بالغ تبدیل می شود • اغلب بدون نشانه است ولی از عوارض آن می توان به : درد شکمی بالاتر از معده , انسداد روده , آپاندیسیت (به دلیل متحرک بودن بندها) اشاره کرد • تخم ساژیناتا مشابه سولیوم است • **تشخیص** : مشاهده ی بندهای Gravid در مدفوع که همانند سولیوم طول هر بند بیش از عرض آن است (ولی تعداد انشعاب رحم در ساژیناتا بیش از سولیوم است) • **کنترل** : استفاده از کود شیمیایی در مزارع به جای کود انسانی , فریز کردن و نمک سود کردن گوشت ها • **درمان** : **نیکلوز آمید** ← جذب روده ای کم , تاثیر فقط بر کرم بالغ , **پرازی کوانتل** ← جذب روده ای زیاد , موثر در کرم بالغ و لارو , **مبندازول** ← مانع جذب کربوهیدرات می شود , **آلبندازول** • شایع در دو استان مازندران و گیلان

✓ **تنیا سولیوم = کرم نواری خوک = کرم کدوی مسلح**

۲ تا ۱۰ متر ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ بند • دارای رستولوم که بر روی آن دو ردیف قلاب وجود دارد و به همین علت به آن مسلح می گویند • شیوع کمتری از ساژیناتا دارد
 بیماری ایجاد شده توسط این کرم بر ۲ نوع است :

۱. **تنیازیس** ← انسان به عنوان میزبان نهایی • خوک به عنوان میزبان واسط محسوب شده و انسان با خوردن گوشت خوک آلوده به لارو Invaginated Cysticercus Cellulose به این بیماری دچار می شود . این لارو در روده ی انسان به Devaginated Cysticercus Cellulose و سپس به کرم بالغ تبدیل می شود • **علائم** : یبوست و انوزینوفیلی • **عوارض** : سوراخ شدن روده و التهاب صفاق • **تشخیص** : مشاهده بندها در مدفوع که انشعابات رحمی کمتری دارند • **درمان** : مشابه تنیا ساژیناتا + **مُسهل**
۲. **سیستی سرکوزیس** ← انسان به عنوان میزبان واسط • **طریق آلودگی** : ۱. آب و سزیزجات آلوده به تخم . ۲. Internal Autoinfection (به دلیل حرکات روده ی انسان و پاره شدن جدار بندها و آزاد شدن تخم ها) . ۳. External Autoinfection (پاره شدن جداره بندها هنگام عبور از چین های مقعد و انتقال

تخم به وسیله دست از مقعد به دهان (انواع : ۱. زیرجلدی و عضلانی ← بدون علامت خاص و تشخیص با Biopsy ۲. چشمی ← علائمی نظیر کاهش بینایی ، تاری دید ، ترس از نور و تشخیص لارو با افتالموسکوپ ۳. عصبی ← علائمی نظیر سردرد ، صرع ، اختلال در بینایی ، شنوایی و تکلم ، فلج • تشخیص با Imaging (سیستمی سرکوزیس عصبی شایع ترین عفونت انگلی مغز است) (سوال ۱۸۰ اسفند ۸۷) (توجه : آلودگی به مایقی لاروهای موجود در سوال اغلب بدون نشانه است) • درمان : پرازی کوانتل و آلبندازول

توضیح : در لارو های Invaginated ، اسکولکس داخل کیسه ای قرار دارد و در لاروهای Devaginated ، اسکولکس از کیسه خارج می شود .

✓ هیمنولپیس نانا = کرم نواری کوتوله

۲.۴ تا ۴ سانتی متر • بند ۲۰۰ دارای رستلوم با یک ردیف قلاب • سوراخ های تناسلی همگی در یک طرف هستند • عرض بندها بیش از طول آن هاست • کوچکترین سستود روده‌ای محسوب می شود • شیوع بالا در مناطق پرتراکم مثل مهد کودک ها • کرم بالغ با چسبیدن به روده انسان ، بند Gravid دفع می کند که در روده ، جدار بندها پاره شده و تخم آزاد می گردد . در این جا دو حالت پیش می آید :

۱. انکوسفرها با خروج از تخم ، مخاط روده را سوراخ کرده و به Lamina Properia می روند تا پس از چند روز به سیستمی سرکوتید تبدیل شوند . این لارو بعد از چند روز به لومن باز می گردد و طی ۵ هفته به کرم بالغ تبدیل می شود (خود آلودگی داخلی)

۲. تخم از طریق مدفوع خارج شده و می تواند با خورده شدن مواد غذایی آلوده توسط فرد دیگر یا با گذاشتن تخم از طریق دست به دهان (خودآلودگی خارجی) و آزاد شدن انکوسفر ایجاد کرم بالغ نماید (همانند شیوه ای که در حالت ۱ گفته شده) (سوال ۱۸۲ بهمن ۸۵) (سوال ۱۸۳ اسفند ۸۵) (سوال ۱۸۰ شهریور ۸۶)

این انگل نیاز به میزبان واسط ندارد و چون هم فرم بالغ کرم و هم فرم لاروی در انسان دیده می شود ، لذا انسان هم میزبان واسط و هم میزبان اصلی این کرم است (سوال ۱۸۱ اسفند ۸۹) • عفونت سه حالت دارد : خفیف ← بدون علامت ، شدید ← دل درد ، بی اشتهاپی ، اسهال و استفراغ ، بسیار شدید ← التهاب روده • تشخیص : مشاهده تخم در مدفوع • درمان : پرازی کوانتل و نیکلوز آمید • شایع در دو استان خوزستان و هرمزگان

✓ هیمنولپیس دی مینوتا = کرم نواری جوندگان = کرم نواری Rat

بزرگ تر از نانا (۳۰ تا ۶۰ سانتی متر) • ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ بند (مثل تنیا سولیوم) • دارای رستلوم فاقد قلاب • عرض بندها بیش از طول آن هاست • شیوع کمتر نسبت به نانا • میزبان واسط ← بندپایان به خصوص کک جوندگان مثل گزنوپسیلا کتوپیس • میزبان نهایی ← جوندگان و انسان • بند Gravid در روده میزبان نهایی پاره شده و تخم دفع می گردد . تخم با خورده شدن توسط بندپا ، لارو سیستمی سرکوتید را ایجاد می کند . جونده یا انسان با خوردن بندپا ، دچار آلودگی می شوند • تخم دی مینوتا در مقایسه با نانا بزرگتر ، رنگی و فاقد فیلامان قطبی است (ولی هر دو تخم ، ۲ لایه اند) • تشخیص : مشاهده ی تخم در مدفوع • پیشگیری : مبارزه با جوندگان • درمان : مشابه نانا • اپیدمیولوژی : در آفریقا) چند مورد در ایران (مشهد و میناب)

✓ اکینوкокوس گرانولوزوس (تنیا اکینوкок) = کرم نواری روده ی سگ

۳ تا ۹ میلی متر • دارای ۳ بند (اولی نابالغ ، دومی بالغ ، سومی بارور) • مثل تنیا سولیوم دارای رستلوم واجد ۲ ردیف قلاب • ایجاد بیماری هیداتیدوزیس (= سیستمی اکینوкокوزیس = بیماری هیداتید) به وسیله فرم لاروی (= کیست هیداتید) در میزبان واسط • میزبان واسط ← علف خواران و انسان • میزبان نهایی ← سگ و سگ سانان • سیکل زندگی به صورت اهلی یا وحشی است • بندهای Gravid دفع شده از بدن سگ ها پاره شده و تخم موجود در آن از طریق علوفه به علف خواران و از طریق آب و سبزیجات به انسان می رسد . انکوسفر موجود در این تخم ها ، مخاط روده را سوراخ کرده و از طریق خون ، خود را به ارگان های مختلف رسانده و کیست هیداتید را ایجاد می کند . وقتی میزبان نهایی گوشت میزبان واسط آلوده به کیست را بخورد ، پروتو اسکولکس های موجود در کیست ، کرم بالغ را به وجود می آورند . مشخصات کیست هیداتید :

✓ دارای ۲ لایه : لایه ی خارجی یا Laminated layer ← بدون سلول ، کوتیکولی ، از جنس هیالین * لایه ی داخلی یا Germinal layer ← دارای سلول های زایا و ایجاد کننده ی Brood capsules (کپسول های جوانه ای) که صرفا یک لایه ی Germinal (زایا) دارند و به وسیله ی این لایه ، پروتواسکولکس ها (که در حقیقت همان جوانه ها می باشند) به وجود می آید .

✓ داخل کیست هیداتید ، مایعی به نام مایع هیداتید وجود دارد .

✓ شن هیداتید به علت پارگی Brood Capsule ها و ته نشین شدن پروتو اسکولکس ها در داخل کیست هیداتید به وجود می آید .

✓ به کیست هایی که به صورت ثانویه از کیست هیداتید به وجود می آیند و هر دو لایه ی Laminated و Germinal را دارند ، Daughter Cysts (کیست های دختر) می گویند که اگر به طرف داخل لایه زایا ایجاد شوند ، Endodyogenus Cyst و اگر به سمت خارج لایه زایا ایجاد شوند ، Exodyogenus Cyst نام می گیرند .

✓ گاهی در برخی ارگان ها مثل کبد ، به دلیل واکنش های التهابی ، پیرامون کیست هیداتید ، لایه ی سومی به نام Fibrous Layer به وجود می آید .

علائم در ارگان های مختلف : (به ترتیب شیوع درگیری)

• کبد ← هپاتومگالی ، یرقان (رشد کیست ۱ ، سانتی متر در سال است)

- ریه ← سرفه های شدید ، خلط خونی ، درد قفسه ی سینه
 - **استخوان** ← تخریب و شکنندگی استخوان هایی نظیر دنده ، ستون مهره ، سر استخوان های طویل
 - **مغز** ← افزایش فشار داخل جمجمه ، تشنج
- اشکال مختلف کیست های هیداتید ← **Unilocular** (یک حفره ای) : فرم غالب در انسان • **Multilocular** (چند حفره ای) • **Osseous Cyst** که برخلاف دو نوع دیگر در داخل آن به جای مایع ، ماده ای ژلاتینی وجود دارد و همچنین فاقد سلول های زایا است .
- دو عارضه ی مهم این انگل که به دلیل پاره شدن کیست ها به وجود می آیند عبارتند از : ۱. **ایجاد کیست های ثانویه** (پدیده ی انتشار کیست) که به همین دلیل به اکیونوکوکوس گرانولوزوس ، انگل متاستاتیک می گویند . ۲. **ایجاد واکنش های آلرژیک** (مثل شوک آنافیلاکسی که می تواند منجر به مرگ شود)
- تشخیص :

۱. **بالینی** (زندگی فرد در منطقه آندمیک ، تماس قبلی با سگ و توجه به این نکته که کیست ها شبیه تومورند و آرام آرام رشد می کنند حائز اهمیت است)
۲. **Plain X-Ray . A : Imaging** (برای مشاهده کیست های ریوی که کروی اند) . **CT Scan . B**: برای تشخیص کیست کبدی
۳. مشاهده ی قلاب **Brood Capsules** و پروتو اسکولکس در خلط ، استفراغ و مدفوع
۴. **روش های ایمونولوژیک :**
 - a. **Casoni Test** : تزریق آنتی ژن گرفته شده از مایع هیداتید به پوست و مشاهده ی تورم و قرمزی ایجاد شده
 - b. **CFT , IHA** : آنتی ژن از مایع هیداتید گرفته می شود .
 - c. **IFA** : آنتی ژن از پروتو اسکولکس هاست نه از مایع هیداتید .
 - d. **ایمونوالکتروفورز** : تشخیص آنتی ژن ۵ (Ag 5) یا Arc 5 که البته این آنتی ژن می تواند با سیستمی سرکوزیس اشتباه شود .
 - e. **شناسایی آنتی بادی ضد آنتی ژن B : Ag B** محصول دفعی – ترشعی کیست است .

راه های انتقال : ۱. تماس با سگ (مهمترین راه) . ۲. خوردن تخم همراه آب و سبزیجات . ۳. مشاغل **High Risk** مثل کشاورزی ، دامداری ، چوپانی ، پشم ریزی ، دام پزشکی (به دلیل تماس این شغل ها با پشم حیوانات که می تواند آلوده به تخم باشد) . ۴. پاک کردن سبزی . ۵. خاک خواری [خوردن کبد آلوده برای انسان بی خطر است] **⊗ (سوال ۱۱۴ اسفند ۸۸)**

درمان :

۱. **جراحی و خارج کردن کیست ها** به همراه استفاده از مواد کشنده ی پروتواسکولکس به منظور جلوگیری از رشد کیست های ثانویه (مثل فرمالین ، ید ، ...)
۲. **دارو درمانی :** مبندازول ، آلبندازول (که آلبندازول ۵ دوره ی درمانی به صورت ۱ ماه دوز بالا و ۲ هفته استراحت دارد)

✓ اکیونوکوکوس مولتی لوکولاریس

۱ تا ۳ میلی متر (کوچکتر از گرانولوزوس) • عامل کیست هیداتید آلتولاز = حبابچه ای = چند حفره ای • شیوع کمتر از قبلی ، بیشتر در مناطق سردسیر و قطبی (در ایران گزارشات از آذربایجان و دشت مغان بوده است) • **میزبان واسط** ← جوندگان (موش **Microtus**) و انسان • **میزبان نهایی** : روباه ، سگ ، گربه • موش ، تخم های دفع شده میزبان نهایی را می خورد و در بدنش کیست هیداتید آلتولاز یا چند حفره ای ایجاد می شود . میزبان نهایی نیز با خوردن موش آلوده ، دچار آلودگی می شود • انسان میزبان واسط مناسبی نیست و اغلب ، کیست ها در بدن انسان حالت استریل دارند (یعنی فاقد سلول های زایا هستند و حتی کلسیفیه می شوند) اما گاهی در کبد به حالت **Exogenous** رشد می یابند و به کبد حالتی سرطانی می دهند • **علائم** : هیاتومگالی ، یرقان (کیست های این انگل نسبت به کیست های یک حفره ای گرانولوزوس ، **Invasive** تر است و **Mortality** بیشتری دارد) **⊗ (سوال ۱۸۹ شهریور ۸۹)** • **تشخیص** : ۱. بالینی ۲. **Imaging** ۳. **Biopsy** • **راه های انتقال** : ۱. خوردن تخم به همراه آب و سبزیجات . ۲. شکار روباه و دباغی پوست آن ۳. خوردن میوه های وحشی مثل توت فرنگی و تمشک که می توانند به مدفوع روباه آلوده شوند • **درمان** : ۱. جراحی ۲. دارو درمانی : مبندازول ، آلبندازول

✓ دیپلیدیوم کانینوم

دارای ۲ سوراخ تناسلی در طرفین بند • بند بارور دارای کپسول ها (کیسه ها) ی تخم است **⊗ (سوال ۱۸۰ شهریور ۸۷)** • **میزبان واسط** ← بندپایان (به ویژه کک ها) • **میزبان نهایی** : سگ ، گربه ، انسان • کک ها با خوردن تخم ، آلوده شده و در بدنشان لارو سیستمی سرکوئید ایجاد می شود و میزبان نهایی نیز با خوردن کک آلوده ، کرم بالغ را در خود رشد می دهد و بند دفع می کند .

✓ مولتی سپس مولتی سپس

میزبان واسط ← علف خواران (عمدتاً گوسفند) ، انسان • **میزبان نهایی** ← سگ و سگ سانان • **علف خواران** با خوردن تخم آلوده شده و در بدنشان فرم لاروی موسوم به **سنور** ایجاد می شود . سگ ها نیز با خوردن میزبان واسط ، کرم بالغ را در خود رشد می دهند • این انگل ایجاد کننده ی بیماری سنوروزیس است که از علائم آن در گوسفند ، تلتلو خوردن ، گردش دورانی ، گیجی و در انسان تظاهرات عصبی مشابه تومور مغزی و افزایش سلول و پروتئین CSF است .

راسته ی سودوفیلیده (Pseudophyllidae) ← در این راسته سوراخ تناسلی در وسط بند قرار دارد .

دی فیلو بوتریوم لاتوم = دی بوتریا سفالوس = کرم نواری ماهی

۲ تا ۱۰ متر ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ بند که در این بندها عرض بیشتر از طول است (همانند هیمنولپیس نانا و دی مینوتا و برخلاف تنیا ساژیناتا و سولیوم) سر گریزی شکل و دارای ۲ شیار مکنده به نام بوتریا • دارای سوراخ رحمی در وسط بند و خلف سوراخ تناسلی • رحم در وسط بند قرار گرفته و حالت Rosette Shape (گل بنه یا شبیه گل سرخ) دارد • تخم دارای Knob (برجستگی) در یک قطب و Opercule (دریچه یا درپوش) در قطب دیگر است • **میزبان واسط اول** ← انواعی از سخت پوستان مثل سیکلوپس • **میزبان واسط دوم** ← انواعی از ماهی های آزاد مثل قزل آلا • **میزبان نهایی** ← انسان و پستانداران ماهی خوار • **چرخه زندگی** : کرم بالغ توسط بوتریا خود را به روده ی انسان می چسباند و تخم هایش را در مدفوع رها می سازد ، تخم وارد آب شده و ۱ تا ۲ هفته بعد در آن جنینی به نام کوراسیدیوم ایجاد می شود . دریچه تخم باز شده و کوراسیدیوم وارد آب می شود که با ورود به بدن سیکلوپس بعد از ۲ تا ۳ هفته ، لارو پروسرکوئید را در بدن سیکلوپس ایجاد می کند . سیکلوپس توسط میزبان واسط دوم (ماهی ها) خورده شده و بعد از ۴ هفته لارو پروسرکوئید در عضلات ماهی ایجاد می شود . با خورده شدن این ماهی توسط انسان ، لارو طی ۳ ماه به کرم بالغ تبدیل می شود (گاهی ماهی های کوچک حاوی پروسرکوئید توسط ماهی های بزرگتر خورده می شوند و لارو پروسرکوئید بدون تغییر به چنین ماهی هایی که میزبان انتقالی یا پاراتنیک نام دارند منتقل می گردد و انسان نیز ممکن است با خوردن این ماهی ها آلوده شود) . • **علائم بیماری** : خستگی ، بی حسی انتهای دست و پا ، کم خونی مگالوبلاستی (کم خونی ناشی از فقر ویتامین B₁₂) • **پیشگیری** : جلوگیری از ورود مدفوع انسانی به آب های شیرین ، پختن ، فریز کردن و نمک سود نمودن ماهی • **تشخیص** : مشاهده تخم در مدفوع • **درمان** : مشابه هیمنولپیس نانا و دی مینوتا (نیکلوز آمید و پرازی کوانتل)

نام انگل	میزبان واسط	میزبان نهایی	لارو	دفع تخم یا بند از میزبان نهایی	درمان
تنیا ساژیناتا	گاو	انسان	سیستی سرکوز	بند	نیکلوز آمید ، پرازی کوانتل ، مبندازول ، آلبندازول
تنیا سولیوم	خوک (تنیازیس) • انسان (سیستی سرکوزیس)	انسان (تنیازیس)	سیستی سرکوز	بند	مشابه ساژیناتا + مسهل (تنیازیس) • پرازی کوانتل ، آلبندازول (سیستی سرکوزیس)
هیمنولپیس نانا	انسان	انسان	سیستی سرکوئید	تخم	پرازی کوانتل ، نیکلوز آمید
هیمنولپیس دی مینوتا	بندپایان به خصوص کک جوندگان مثل گزنوپسیلا کتوپیس	جوندگان ، انسان	سیستی سرکوئید	تخم	مشابه نانا
اکینوکوس گرانولوزوس	علف خواران ، انسان	سگ و سگ سانان	کیست هیداتید	بند	جراحی ، مبندازول ، آلبندازول
اکینوکوس مولتی لوکولاریس	جوندگان (موش Microtus) ، انسان	روبا ، سگ ، گربه	کیست هیداتید آلوئولار	تخم	مشابه گرانولوزوس
دیپلیدیوم کانینوم	بند پایان (به ویژه کک ها)	سگ ، گربه ، انسان	سیستی سرکوئید	بند	پرازی کوانتل
مولتی سپس مولتی سپس	علف خواران (عمدتاً گوسفند) ، انسان	سگ و سگ سانان	سُور	تخم	جراحی
دی فیلوبوتریوم لاتوم	سخت پوستان مثل سیکلوپس (اول) ، ماهی (دوم)	انسان ، پستانداران ماهی خوار	پروسرکوئید (در سیکلوپس) ، پروسرکوئید (در ماهی)	تخم	نیکلوز آمید ، پرازی کوانتل

« نماتود ها = کرم های گرد »

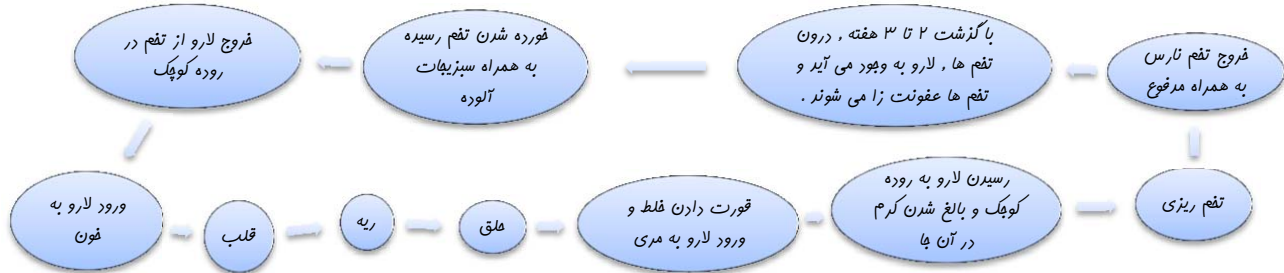
مشخصات کلی :

کرم هایی با مقطع عرضی گرد • متکامل ترین کرم ها هستند X (سوال ۱۷۹ شهریور ۸۷) • دارای پوشش سختی به نام کوتیکول اند که در زیر آن هیپودرم و در زیر هیپودرم عضله قرار دارد • ماده از نر بزرگتر است • انتهای نر خمیده است • دارای دستگاه گوارش کامل اند (کپسول یا حفره دهانی ← مری ← روده ← مخرج) • در سرتاسر طول کرم ، ۲ مجرای دفعی به نام (Lateral Epidermal Canal (Longitudinal Cord) وجود دارد • انتهای کرم نر دارای اسپیکول است که در هنگام جفت گیری وارد واژن شده و آن را در مقابل جنس نر فیکس نگه می دارد • درمان نماتودها عموماً با مبندازول و آلبندازول صورت می گیرد [در صورتی که از دارویی غیر از این ها استفاده شود ، نام آن آورده شده است]

آسکاریس لومبریکوئیدس

بزرگترین و شایعترین نماتود روده ای • عموماً در ژنوم و گاه در ایلئوم به سر می برد • نر دارای ۲ اسپیکول است • دو نوع تخم دارد : **بارور** ← دارای برجستگی (Knob) های منظم و توده داخلی Compact , **غیربارور** ← با جدار نامنظم و توده داخلی غیر Compact (منتشر) [تخم غیر بارور بزرگتر و کشیده تر (بیضی تر) از تخم بارور است] • انسان میزبان نهایی و اصلی این کرم محسوب می شود .

چرخه زندگی :



این انگل مستقیماً از انسان به انسان منتقل نمی شود (باید ۲ تا ۳ هفته در محیط بماند) و شستن دست ها بعد از دستشویی ، تأثیری در پیشگیری از انتقال کرم ندارد .
علائم :

- ✓ فاز ریوی : واکنش ازدیاد حساسیت ، سندرم لوفلر (سرفه ، خلط خونی ، تنگی نفس ، حملات آسمی ، پنومونی و ارتشاح ریوی گذرا) ، انوزینوفیلی گذرا ، درد زیر جناغ
 - ✓ فاز روده ای : کوتاه شدن کرپیت های روده ای ، کاهش وزن ، بی اشتهاپی ، کم خونی
- عوارض : ۱. مهاجرت نابه جا (Ectopic Migration) : مثلاً ورود کرم به کبد از طریق آمپول واثر . ۲. انسداد روده : به علت تجمع و گیر کردن کرم ها که در اثر مصرف داروی های ضد کرم (مثل مبندازول) ، داروی های بیهوشی و غذاهای محرک به وجود می آید . ۳. پریتونیت
- تشخیص :

۱. مشاهده تخم در مدفوع (روش انتخابی) : به دو شکل ۱-۴. تخم بارور : در صورتی که هر دو کرم نر و ماده در فرد وجود داشته باشد . ۲. تخم نابارور : در صورتی که بیمار فقط دارای کرم ماده باشد (در صورتی که فرد فقط کرم نر را داشته باشد ، تخمی در مدفوع مشاهده نمی شود و باید با عکس ساده شکم تشخیص دهیم)
 ۲. مشاهده کرم در مدفوع : چون کرم به جدار روده نمی چسبد و ممکن است با مدفوع دفع شود .
 ۳. مشاهده لارو در خلط
- بهترین روش پیشگیری ، شستن سبزیجات با مایع ظرفشویی است .

انتروبیوس ورمیکولاریس = اوکسیور = کرمک = کرم سنجاقی = کرم نخعی = کرم نشیمن گاه

شایعترین نماتود عموماً در سکوم به سر می برد • نر دارای ۱ اسپیکول است • در انتهای مری اتساعی به نام بولب (Bulb) و در ناحیه سر اتساعی کوتیکولی به نام باله راسی (Cervical alae) وجود دارد • تخم یک طرفش صاف و یک طرفش محدب است • انسان تنها میزبان این انگل است • انتشار این انگل جهانی است و در بین کودکان شایع تر است .

✎ (سوال ۱۷۸ اسفند ۸۵)

چرخه زندگی :

خوردن یا استنشاق تخم ← خروج لارو از تخم در روده ← سکوم ← بلوغ کرم ها ← جفت گیری ← کرم نر دفع می شود ولی کرم ماده در چین های اطراف مقعد تخم می گذارد چنانچه تخم در اطراف مقعد باز شده و لارو دوباره به سکوم باز گردد ، عفونت برگشتی (Retroinfection) و اگر فرد با دستش تخم را از مقعد به دهان منتقل کند ، عفونت خود به خودی (Autoinfection) = انتقال دستی - دهانی رخ داده است که در این مواقع تعداد کرم ها در هر بار بیشتر شده و شدت بیماری افزایش می یابد • در این بیماری انتقال انسان به انسان وجود دارد پس در محل های شلوغ (مثل مهد کودک ها) زیاد دیده می شود • علائم : خارش مقعد (اگرما) به علت تخم ریزی در چین های اطراف مقعد ✎ (سوال ۱۷۸ شهریور ۸۷) ، اختلال خواب ، پر خاشگری ، التهاب واژن و Vulve (این کرم می تواند وارد آپاندیس شود ولی آپاندیسیت نمی دهد . همچنین این کرم گردش ریوی ندارد) • تشخیص : ۱. دیدن کرم بالغ در اطراف مقعد ، لباس زیر یا مدفوع ۲. دیدن تخم کرم به روش چسب اسکاچ ۳. دیدن تخم کرم در ادرار (مربوط به انتروبیوس ورمیکولاریس غیر روده ای که در زنان عامل التهاب واژن و Vulve است) • پیشگیری : شستن دست ها پس از توالی

تریکیوریس تریکیوریا = تریکو سفالوس = کرم شلاقی

قسمت باریک بدن، همان سر کرم است • دارای ۲ لانست (تیغه) است که با آن ها وارد مخاط روده می شود • در اطراف مری، سلول هایی به نام استیکوسیت وجود دارد • تخم شبیه سینی چای دارد • چرخه زندگی این کرم شبیه آسکاریس است ولی فاز ریوی ندارد • راه انتقال آن خوردن خاک آلوده (پیکا = Pica) و یا خوردن سبزیجات آلوده • علائم: کاهش وزن، کم خونی، اسهال با رگه های خونی (به علت تخریب و کاهش سطح مخاط روده بزرگ)، آپاندیسیت، پرولاپس رکتوم (Coconut Cake Rectum) • سوال ۱۷۸ بهمین ۸۵ • تشخیص: مشاهده تخم در مدفوع و همچنین سیگمئوئیدوسکوپی • سوال ۱۸۵ مرداد ۸۸

استرونیلوئیدس استرکورالیس

کوچکترین نماتود روده ای • انسان میزبان نهایی این کرم است • در نواحی گرمسیری و تحت گرمسیری مثل شمال ایران شیوع زیادی دارد • دارای ۲ نوع چرخه زندگی است .

۱. چرخه آزادی:

در شرایط محیطی مناسب (رطوبت بالا و گرمای مناسب) رخ می دهد • تکثیر جنسی وجود دارد .

۲. چرخه انگلی:

در شرایط محیطی نامناسب رخ می دهد • تنها کرم ماده در این چرخه حضور دارد و تکثیر از طریق بکرزایی (Parthenogenesis) است .

این کرم ۳ نوع لارو دارد:

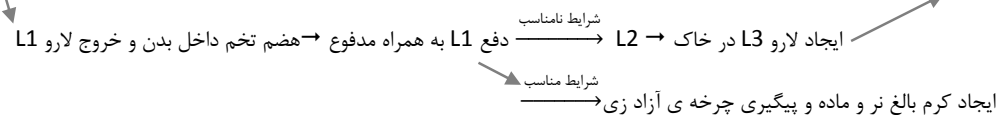
✓ L1 (لارو رابدیتی فرم) ← حفره یا شکاف دهانی کوتاه • مری حالت متسع دارد (دارای Bulb) است • دم نوک تیز

✓ L2 ← لارو حالت گذار است

✓ L3 (لارو فیلاری فرم) ← مری بدون Bulb • دم فرورفته و بریده • لارو عفونت زا

چرخه زندگی:

ورود L3 به بدن از طریق پوست ← عروق خونی ← قلب ← ریه ← بلوغ در روده کوچک و ایجاد کرم ماده ← بکرزایی ← تولید تخم با جدار نازک و شفاف



• سوال ۱۸۸ شهریور ۸۹

در چرخه انگلی امکان بروز دو عفونت به صورت همزمان وجود دارد: • سوال ۱۷۷ اسفند ۸۶

- عفونت خود به خودی داخلی (Internal Autoinfection): معمولا در افراد دچار یبوست رخ می دهد که در آن لارو L1 داخل روده رشد نموده و به L3 تبدیل می شود . L3 با ورود به مخاط روده و سپس مهاجرت ریوی، مجددا به روده بازگشته و کرم بالغ ماده را ایجاد می کند . • سوال ۱۷۷ شهریور ۸۷
- عفونت خود به خودی خارجی (External Autoinfection): معمولا در افرادی که عقب مانده ی ذهنی هستند به دنبال عدم رعایت بهداشت رخ می دهد . در این افراد L1 در اطراف پوست مقعد باقی مانده و به L3 تبدیل می شود . L3 با ایجاد زخم در اطراف مقعد (Gluteal Ulcer) وارد بدن شده، مهاجرت ریوی نموده و سپس در روده به کرم بالغ ماده تبدیل می شود .

تظاهرات بالینی ۳ حالت دارد: ۱. حاد ۲. مزمن ۳. عفونت افزایش یافته (Hyperinfection Syndrome)

۱. فرم حاد: علائم پوستی (Ground itch یا خارش زمین یا خارش شینم / آلرژی) • علائم ریوی (سندرم لوفلر) • علائم گوارشی (رفلاکس، سوء جذب و استئاتوره، کاهش وزن و در موارد نادر انسداد روده)

۲. فرم مزمن: A. دردهای شکمی B. کهیر C. زخم های اطراف مقعد

۳. عفونت افزایش یافته (Hyperinfection Syndrome): حالت منتشره و کشنده ی بیماری در افرادی که دچار نقص ایمنی هستند . • سوال ۱۱۵ اسفند ۸۸

تشخیص: بالینی (Gluteal Ulcer، ائوزینوفیلی بالا، IgE بالا) • انگل شناسی (ردیابی L1 در مدفوع)

پیشگیری: چون L3 در خاک است پوست پا را سوراخ کرده و وارد بدن می شود . جلوگیری از تماس خاک با مدفوع انسانی آلوده به L1 از جمله راه های پیشگیری است . • سوال ۱۸۳ شهریور ۸۶

درمان: تیاندازول

تریشینا اسپیرالیس

دارای فرم لاروی شبیه فنر • مری از بین سلول های استیکوسیت عبور می کند • کرم نر دارای دو زائده جفت گیری (Copulatory appendage) است • این کرم لارو گذار (زنده زا) است به همین دلیل رحمش در ابتدا دارای تخم و هرچه به سمت محل خروج نزدیک تر می شویم دارای لارو است • زئونوز می باشد • اتوهتروز است به این معنی که هم تکثیر جنسی و هم تکثیر غیر جنسی در یک میزبان رخ می دهد • هم انسان و هم حیوان (خوک یا Rat) می توانند نقش میزبان واسط و نهایی را ایفا کنند • انسان به عنوان میزبان واسط دارای لارو در عضلات و به عنوان میزبان نهایی دارای کرم بالغ در روده است .

چرخه ی زندگی: گوشت خوک آلوده به لارو L1 ← آزادی لارو L1 در روده کوچک و استقرار در مخاط ← تمایز جنسی ← جفت گیری در روز دوم آلودگی

ورود لارو به عضلات مخطط → ورود لارو به خون → مرگ کرم ماده → ورود کرم ماده به پرزهای روده و لارو گذاری
هضم یا دفع کرم نر

لارو در اکثر مواقع کلسیفیه می شود و چون با مدفوع دفع نمی گردد انسان به عنوان بن بست بیولوژیک عمل می کند .

علائم: ۱. روده ای ← مثل مسمومیت ۲. هنگام مهاجرت لارو ← ائوزینوفیلی بالا تا ۹۰٪ ادم اطراف چشم (به دلیل واکنش های آلرژیک بدن به آنتی ژن های لارو که در خون آزاد شده اند) اختلالات قلبی - عصبی - ریوی ۳. هنگام تشکیل کیست در عضله ← میوزیس (درد عضلانی) خون ریزی زیر ناخنی (سوال ۱۸۳ اسفند ۸۹)
تشخیص: بالینی (مشاهده ی موارد بالا و وجود سابقه خوردن گوشت خوک) , بیوپسی از عضله (یک روش مهم و قطعی)
پیشگیری ← پختن یا فریز کردن گوشت خوک • اپیدمیولوژی: بسته به مذهب کشور است و در ایران وجود ندارد • درمان: کورتیکواستروئید ها , آلبندازول , مبندازول

تریکوسترونژیلوس

کرم روده ای شایع در علف خواران (اهمیت در دامپزشکی) انسان برای این کرم همچون تریشینلا , میزبان تصادفی است • کرم نر دارای ۲ اسپیکول ضخیم است که در داخل کیسه جفت گیری قرار گرفته .

چرخه ی زندگی: خورده شدن لارو L3 به همراه آب و سبزیجات آلوده ← لارو بدون مهاجرت ریوی به روده باریک رفته و بالغ می شود ← دفع تخم با شکل بیضی نا متقارن در مدفوع ← خروج لارو L1 از تخم ← تبدیل شدن L1 به L3 ← آلودگی محیط بالارو L3
علائم: خون ریزی مخاط روده , کاهش وزن , آنمی • تشخیص: دیدن تخم در مدفوع • پیشگیری: شستن سبزیجات

← کرم های قلاب دار (Hook Worms) →

انکیلوستوما دئودناله

کرم قلاب دار دنیای قدیم ۲۰ جفت دندان • نر دارای کیسه جفت گیری با ۲ اسپیکول جدا از هم • ماده دارای خار انتهایی • شایع در جنوب ایران مثل خوزستان و بندرعباس

نکاتور امریکانوس

کرم قلاب دار دنیای جدید ۲۰ جفت صفحه برنده • نر دارای کیسه جفت گیری با ۲ اسپیکول به هم چسبیده • ماده دارای سوراخ تناسلی در نیمه قدامی بدن • شایع در شمال ایران مثل سواحل دریای مازندران

چرخه زندگی:

جفت گیری کرم نر و ماده در روده ی کوچک ← تولید تخم ← دفع تخم به همراه مدفوع ← در صورت وجود رطوبت و دمای مناسب تولید لارو L1 (رابدیتی فرم) ← L2
↓
حلق → ریه → قلب → ورود به خون یا لنف → L3 غلاف خود را پس از تماس با پوست از دست می دهد → لارو L3 (فیلاری فرم) که غلاف دارد
بلع L3 همراه مخاط ← روده ← تبدیل L3 به L4 و سپس تولید کرم بالغ
↓
تبدیل L3 به L4 و سپس تولید کرم بالغ → مستقیماً به روده
↓
راه پوستی
↓
راه خوراکی

نکات:

- ✓ راه پوستی در مورد هر دو نوع کرم قلاب دار امکان پذیر است ولی راه خوراکی مخصوص انکیلوستوما دئودناله می باشد .
- ✓ در راه خوراکی که لارو L3 به همراه آب و سبزیجات وارد بدن می شود , گردش ریوی وجود ندارد .

علائم: ۱. پوستی: Ground Itch ۲. ریوی: Wakand disease (اختلالات ریوی مثل خلط خونی و پنومونی به همراه تب) , ائوزینوفیلی تا ۱۵٪ ۳. روده ای: کم خونی

هیپوکرومیک - میکروسیتیک به علت فقر آهن (در نتیجه این کم خونی , عقب افتادگی , میوکاردیت و ادم صورت رخ می دهد) (سوال ۱۸۲ اسفند ۸۷)

تشخیص: ۱. دیدن تخم در مدفوع ۲. آزمایشات سرولوژیک برای تشخیص لارو در ریه • در افراد مبتلا به کرم های قلاب دار , Pica زیاد مشاهده می شود چون خوردن خاک که آهن دارد به آن ها تسکین می دهد • کنترل و پیشگیری: پوشیدن دستکش و چکمه در مناطق آندمیک , شستن سبزیجات , درمان دسته جمعی (که البته عیب آن ایجاد مقاومت دارویی است)

← لارو های مهاجر پوستی (CLM) →

عوامل: انکیلوستوما کانینوم (مهمترین عامل) , انکیلوستوما برازلیین سیس , نکاتور امریکانوس , میاز هیپودرما و گاستروفیلوس , استرونژیلوفیدس استرکوریس , شیستوزوماهای پرندگان

راه آلودگی : عموماً در اثر تماس با سگ یا گربه (لارو L3 عوامل ذکر شده، در انسان که میزبان طبیعی نیست به زیر پوست می رود) • بیماری زایی : ضایعه ی خزنده (Creeping eruption) • نکته : لارو ، هرگز در انسان بالغ نمی شود . • درمان : اسپری سرد کننده ی اتیل کلراید - CO₂ و تیابندازول

← لاروهای مهاجر احشایی (VLM) →

عوامل : توکسوکاراکانیس (مهمترین عامل) X (سوال ۱۸۱ شهریور ۸۶) ، توکسوکاراگاتی ، اسپارگانوم (نوعی سستود)

راه آلودگی : در اثر تماس با سگ یا گربه ، تخم حاوی لارو L2 به بدن انسان منتقل می شود که لارو پس از آزاد شدن در روده به کبد، مغز ، چشم و ریه می رود • بیماری زایی : کبد (گرانولوماتوز - هیاتومگالی - یرقان) مغز (اپی لپسی ، غش ، انسفالیت) چشم (کوری) ریه (خلط خونی و پنومونی) • پیشگیری (همانند CLM) : از بین بردن سگ ها و گربه های ولگرد ، درمان سگ ها و گربه های خانگی ، جلوگیری از ورود سگ ها و گربه های ولگرد به پارک ها و سواحل X (سوال ۱۸۰ اسفند ۸۵) X (سوال ۱۸۳ اسفند ۸۶) نکته : لارو هرگز در بدن انسان بالغ نمی شود ولی در صورتی که تخم حاوی لارو توسط سگ یا گربه که میزبان اصلی اش است خورده شود ، به کرم بالغ تبدیل می گردد قطعی ترین راه تشخیص : بیوپسی و دیدن لارو X (سوال ۱۸۳ بهمن ۸۵)

← فیلرها →

نام فیلر	محل فیلر	محل میکروفیلر	غلاف میکروفیلر	ناقل (Vector)	بیماری زایی
وشرریا بانکرتی	لنف و غدد لنفاوی	خون	✓	آنوفل ، آندس ، کولکس	Elephantiasis • هیدروسل بیضه Chyloria • Lymphadenitis • Lymphangitis (حضور لنف در ادرار) X (سوال ۱۸۵ اسفند ۸۶)
بروگیا مالایی	لنف و غدد لنفاوی	خون	✓	آنوفل ، آندس ، مانسونیا	مشابه بالا
بروگیا تیموری	لنف و غدد لنفاوی	خون	✓	آنوفل ، مانسونیا	مشابه بالا
لوآ لوآ	زیر جلد	خون	✓	مگس های خانواده تابانیده مثل کریزوپس	کوری • تورم کالابار
انکوسر کاولولوس	زیر جلد	زیر جلد	X	مگس سیاه از جنس سیمولیوم	تظاهر زیر پوستی : انکوسرکوماتا • تظاهر چشمی : کوری رودخانه ای • تظاهرات پوستی : کشاله ران آویزان (Hanging groin) و پوست سوسماری یا پلنگی
دراکونکولوس مدی نن سیس	زیر جلد	آب (درون سیکلپوس)	X	سخت پوست سیکلپوس	چلاقی ، سپتی سمی ، کهیر ، شوک

فیلرها ، هتروگزن اجباری هستند (یعنی برای تکمیل چرخه زندگی شان نیاز به بیش از یک میزبان دارند = نیاز به ناقل دارند) X (سوال ۱۸۴ مرداد ۸۸) • تمامی فیلرها زنده زا هستند و تولید میکروفیلر می کنند • بانکرتی بیشتر غدد لنفاوی اندام های فوقانی و تیموری بیشتر غدد لنفاوی اندام های تحتانی را درگیر می کند • فقط میکروفیلر لوآ لوآ دارای تناوب (پرودیوسیته) روزانه است . X (سوال ۱۷۹ اسفند ۸۷) • در انکوسر کاولولوس ، پوست سوسماری (مارمولکی) به علت ضخیم شدن پوست و پوست پلنگی به علت ایجاد نقاط سیاه و سفید بر سطح پوست (در نتیجه دیپلماتاسیون) ، به وجود می آید • درمان اکثر فیلرها با دی اتیل کاربامازین و ایورمکتین صورت می گیرد چرخه کلی زندگی فیلرها : L3 وارد بدن میزبان نهایی (انسان یا حیوان) می شود ← تبدیل L3 به کرم بالغ ← دفع لارو L1 توسط کرم بالغ ← ورود L1 به وکتور L2 ← L3 ✓ تنها فیلری که در ایران وجود دارد دراکونکولوس مدی نن سیس (کرم گینه = پیوک = کرم رشته = کرم اژدها (آتشین)) است که بزرگترین نماتود می باشد . • چرخه زندگی این فیلر :

کرم نر بعد از جفت گیری از بین می رود و کرم ماده در زیر جلد و نزدیک مفاصل و قوزک پا چمباتمه می زند . کرم ماده با ایجاد تحریکاتی فرد را ناچار به خاراندن و پاره کردن پوست می کند . با رسیدن آب به محل پارگی پوست ، رحم کرم منقبض و L1 ابتدا وارد آب و سپس وارد سیکلپوس می شود . بعد از ۲ هفته L1 به L3 تبدیل می گردد . با خوردن آب ، سیکلپوس وارد بدن شده ، هضم می گردد و L3 از بدن سیکلپوس خارج می شود . L3 روده را سوراخ کرده ، وارد حفره عمومی شکم شده و از آن جا به نزدیک مفاصل رفته و ظرف مدت ۸ تا ۱۲ ماه به کرم بالغ تبدیل می شود . عمر کرم بالغ ۶ هفته است و پس از دفع لارو از بین می رود .

اپیدمیولوژی در ایران : فارس (مثلث جهرم ، فسا ، لار) ← مهمترین مناطق • بوشهر • بندعباس (میناب) • خوزستان

پیشگیری : راه انتقال ، خوردن آب آلوده به سیکلپوس است لذا برای پیشگیری می توان از جوشاندن آب ، صاف نمودن آب و اضافه کردن پرکلرین و سولفات مس به آب استفاده کرد .

درمان : روش Emili (پیچاندن کرم به دور یک چوب نازک و بیرون کشیدن تدریجی کرم) ((با تشکر از خانم فرنوش شیخی))

قارچ ها

خصوصیات کلی قارچ ها : تک سلولی یا پرسلولی • یوکاریوت • دارای اندامک • دیواره سلولی از جنس کیتین ، گلوکان و انواع پلی ساکارید ها مانند : مانان و گالاکتوز مانان و همچنین در غشای سلولی ارگسترول (معادل کلسترول در پستانداران) وجود دارد .

تقسیم بندی قارچ ها براساس نوع زندگی :

- ✓ **Saprobe** ← رشد روی مواد آلی مرده : آسپرژیلوس ، موکور ، پنی سیلیوم
- ✓ **Parasite** ← روی مواد زنده رشد می کنند و در انسان ، حیوان و گیاه ایجاد بیماری می کنند .
- ✓ هم زیست ← ۲ دسته ← قارچ و جلبک سبز آبی ← گل‌سنگ • قارچ و ریشه گیاهان ← **Mycorrhizal**

انواع بیماری های قارچی :

- ✓ **Mycetismus** ← آلودگی حاصل از خوردن قارچ سمی • مانند : *Amantia Verna* , *Amanita Muscaria* , *Amanita phalloides*
- ✓ **Mycotoxicosis** ← بیش از ۱۰۰ نوع کپک و ۳۰۰ نوع توکسین داریم • خوردن فرآورده های آلوده
 - **Alfa toxins** : در اثر قارچ های *Asp. Parasiticus* و *Asp. Flavus* ایجاد می شود .
 - **Elgotoxins** : این سم توسط قارچ کلاویسیس پورپورا تولید می شود . بیماری ایجاد شده **Ergotism** (آتش مقدس) نام دارد ← **علائم**: ۱. قانقاریا در دست و پا ۲. روانی (سایکوتیک)

آشنایی با برخی اصطلاحات :

- **Actinomycetes** ← نوعی باکتری است که در دهان ، واژن ، کلون و روده وجود دارد . این باکتری ها اشکال ساختمانی شبیه قارچ دارند و ضایعات آن ها با قارچ ها تشابه دارد .
- **Protothecosis** ← نوعی جلبک که بیشتر ضایعات سطحی مشابه قارچ ها ایجاد می کند .

تقسیم بندی قارچ ها از نظر شکل ظاهری :

- ✓ **ماکروسکوپی** ←
 - خوراکی
 - سمی : *Amanita muscaria* , *A. Phalloids*
- ✓ **میکروسکوپی** ←
 - مخمر : تکثیر غیر جنسی • جوانه زدن از یک سلول
 - کپک : از رشته یا فیلامان تشکیل می شود .

انواع مخمر ←

- **True yeast** ← علاوه بر تکثیر غیر جنسی ، تکثیر جنسی دارد : ساکارومایسز ، کریتوکوکوس نئوفورمنس
- **Yeast Like** ← تکثیر جنسی ندارد : کاندیدا آلبیکنز ، *Malassezia fur fur*

* سلول جوانه زندن در مخمر ها ← بلاستوکونیدی

انواع کپک ←

- ✓ بر اساس حضور تیغه میانی ←
 - **Septate hyphae** : دارای تیغه ، اتاکی ← آسپرژیلوس ، اسکاپولاریوپسیس
 - **Aseptate hyphae** : بدون تیغه ، پهن و فراخ ← موکور ، ریزوبوس
- ✓ بر مبنای رنگدانه ای ←
 - **Pigmented** : *Alternaria* ، کلادوسپوریوم
 - **Hyaline** : آسپرژیلوس ، *Scopulariopsis*

* قارچ ۲ شکلی : وابسته به درجه حرارت : در یک حرارت کپک هستند (۲۵ درجه) و در دمای ۳۷ درجه مخمر : *Sporotherix Schenckii*

* قارچ ها دارای ساختار های رویشی و زایشی هستند .

انواع تکثیر قارچ ها :

- ✓ **تکثیر جنسی** : رشته ، سلول یا اندام نر و ماده نقش دارند ، در نتیجه تقسیم میوز اسپور تولید می کنند . انواع اسپور جنسی ←
 - **Ascospore** : یک رشته نر و ماده ترکیب می شود و پس از میوز آسکوسپور تشکیل می شود • آسکوسپور ها در یک سری اندام های غیر جنسی محافظت می شوند • انواع این ساختار غیر جنسی ←

▪ **Cleistothecium , Prethanium , Apothecum** ← مثلا قارچ Chaetomium دارای ساختار Cleistothecium است .

- **Zygospor** : فقط در قارچ های موکورال اتفاق می افتد مثل : Rhizopus , آسپیدیا
- بازیدیوسپور : در قارچ های کلاهک دار است : یک سلول نر و ماده تولید ساختمان های جماتی (تایپ مجدد) می کنند که بازیدیوم نامیده می شوند و ۴ تا بازیدیوسپور از آن تولید می شود . در اکثر قارچ های گوشتی خوراکی و سمی وجود دارند .
- **Oomycete** : در قارچ های آبزی
- ✓ تکثیر غیر جنسی : منجر به تولید کونیریوم می شود که به اشکال مختلف دیده می شود .
- **Blastoconidium** : جوانه زدن از انتهای سلول . مثل : کپک ها , مخمر ها , کاندیدا
- **Philoconidium** : ساختمان کوزه ای شکل مثل : اسکاپولاریوپسیس , فوزاریوم , پنی سیلیوم
- **Micro , Macro C** : Micro C تک سلولی و Macro C درشت و چند سلولی
- **Chlamydo C** : ساختمان رشته ای قارچ به سلول های درشت , زمخت و فشرده تبدیل می شود .
- **Arthro C** : از خرد شدن رشته های قارچ تولید می شود و مربعی یا مستطیلی است که به آن کونیری بند مفصلی می گویند مثل قارچ کچلی در پوست و یا قارچ زئوتریکوم در دهان
- **Sporangiospore** : ساختمان غیر جنسی در داخل ساختمان اسپورانژیوم است مثل : موکور
- **Binary Fission** : رشته ها نتیجه تقسیم غیر جنسی دوتایی است .

منابع قارچ ها :

- ✓ **درون زی** : درون انسان یا حیوان مثل : مالاسزیا , کاندیدا
- ✓ **برون زی** : در خاک و هوا . مثل : کریپتوکوکوس نئوفورمنس , آسپرژیلوس , موکورال

انواع بیماری های قارچی :

- ✓ **Superficial mycoses** : عفونت قارچی در خارجی ترین لایه پوست (لایه شاخی) رشد می کند • تنیا ورسی کالر , رشد قارچ روی قرنیه (کراتیت)
- ✓ **Cutaneous** : قارچ در اپی درم و ضمام آن مانند مو , سم , ناخن , پشم و شاخ رشد می کند . مثل : قارچ کچلی
- ✓ **Subcutaneous** : قارچ در بافت زیر جلدی نفوذ می کند و ایجاد بیماری می کند . مثل : تومور قارچی (مایستوما)
- ✓ **Opportunistic** : عفونت فرصت طلب است . مثل : آسپرژیلوس , کاندیدایسیس , کریپتوکوکوسیس
- ✓ **Systemic** : قارچ در اندام های درونی رشد می کند . مثل : کاندیدایسیس سیستمیک

← **Superficial mycoses**

۱. **Malassezia infection** : مالاسزیا قارچ کمون سال و فلور نرمال پوست چرب است . عفونت های ناشی از مالاسزیا :

○ **Pityriasis versicolor** :

- عوامل بیماری : M.glabosa , M.furfur
- ریسک فاکتور ها :
- آگزوژن : گرما , رطوبت , تابش خورشید
- اندوژن : چربی بیش از حد پوست , تعریق , دیابت , حاملگی
- بیماری در بالاتنه به صورت ماکول است .

○ **Malassezia folliculitis** :

- ریسک فاکتورها : مصرف آنتی بیوتیک , دیابت , مناطق گرم و مرطوب
- ضایعه به صورت پاپول یا پیستول • محل ضایعه : سینه , پشت , گردن و به ندرت روی صورت است .
- * این بیماری با Acne vulgaris اشتباه می شود ولی آکنه بیشتر روی صورت است , کمدون (تایپ مجدد) دارد و خارش ندارد , در حالیکه فولیکولیت مالاسزیایی برعکس است .

○ **Seborrheic dermatitis** :

- ریسک فاکتور : مشکلات ژنتیکی , تولید بیش از حد چربی پوست , عملکرد پایین لنفوسیت T
- ضایعات چرب , قرمز با خارش متغیر دارد که در سینه , پشت , ژنیتال , صورت و .. ایجاد می شود .

○ **Dandruff** (شوره سر) :

- خفیف ترین شکل بیماری که در کسانی که پوست چرب دارند ایجاد می گردد .

○ **Systemic infection = malasseziasis** :

- قارچ وارد خون می شود و عفونت خونی ایجاد می کند که به بیمار داروی ضد باکتریال می دهند .

○ **Atopic dermatitis** :

- چون قارچ اکوزن قوی است می تواند در آتوپیک درماتیتیس سر و گردن هم دخالت کند .

○ **Seborrheic blepharitis** :

- قارچ در اطراف مژه ها اشکال شوره ای شکل چرب ایجاد می کند .

۲. **Tinea Versicolor** : از سنین بلوغ تا ۳۵-۴۰ سالگی شروع می شود . برای تشخیص بیماری می توان از لامپ وود استفاده کنیم , چون ایجاد فلوئورسانس زرد طلائی می کند که به دلیل ماده کوپروپورفیرین است .

۳. **Otomycosis** (ضایعه گوش) :

- ضایعاتی در گوش ایجاد می شود و در ۸۰-۹۰٪ موارد عوامل باکتریال است و در ۱۰-۱۵٪ موارد عوامل قارچی است . از عوامل بیماری گونه ای اسپرژیلوس نایجر و فومیگاتوس مهم هستند . پنی سیلیوم , قارچ های موکورال و اسکاپولاریوپسیس انواع کمتری از ضایعه را ایجاد می کنند .
- ریسک فاکتور ها : مناطق گرم و مرطوب و پرگرد و غبار • مصرف کورتیکواستروئید یا آنتی بیوتیک ها
- علائم بالینی : قرمزی , التهاب , حالت کپک زدگی داخل گوش و ...

۴. **Mycotic Keratitis** (عفونت قرنیه) :

- عوامل بیماری زا : 1) Asp. Niger 2) Asp. Flavus 3) Asp. Famigatus
- ریسک فاکتورها : خراش و صدمه به بافت چشم , مصرف کورتیکواستروئید ها , عمل جراحی چشم , استفاده از لنز آلوده

۲ بیماری باکتریال شایع در مناطق گرمسیری :

✓ **Erythrasmes** ← ضایعه ناحیه چین دار بدن : زیر بغل , کشاله ران و ... • عامل : *Coryne Bacterium minutissima* • ضایعه در کشاله ران به صورت ماکول خشک و قرینه در دو سمت و چرب وجود دارد .

✓ **Trichomycosis Axillaris** ← در موهای زیر بغل و ناحیه عانه گره (تایپ مجدد) ایجاد می کند • عامل : *Coryne Bacterium Tenius*

کچلی : Dermatophyte

قارچ های وسیع و متنوع , کراتین دوست , معمولا حرارت ۲۸ تا ۳۰ را تحمل می کنند اما بعضی از آن ها تا ۳۷ درجه را هم تحمل می کنند و به ۳ دسته تقسیم می شوند ←

- **Microsporum (M)** : بیشتر از مو جدا می شوند , مرحله جنسی دارند .
- **Trichosporum (T)** : به پوست و مو و ناخن حمله می کنند , مرحله جنسی دارند .
- **Epidemophyton (E)** : قبلا دو گونه بودند اما امروز ۱ گونه هستند : *E. Floceosum* • به مو حمله نمی کند , به پوست و ناخن حمله می کند , مرحله جنسی ندارد .

قارچ های کچلی ۳ منبع دارند :

- ✓ حیوان دوست مثل : *M. canis*
 - ✓ خاکدوست : تعداد ضایعات محدوده التهاب شدیدتر , براحتی بین انسان ها منتقل نمی شود .
 - ✓ انسان دوست : از انسان به انسان منتقل می شود , ضایعات مزمن اما با التهاب کمتر , تعداد ضایعات بیشتر
- * علائم بالینی بیماری کچلی به عامل بیماری و حساسیت میزبان بستگی دارد .

ضایعات کچلی در کودکی بیشتر دیده می شود زیرا :

- نداشتن هورمون جنسی
- کمبود کلسترول
- کم داشتن بعضی اسید های چرب
- موی بچه ها کراتین بیشتری دارد .
- به دلیل شیطنت و بازی صدمه و خراش به پوست در آن ها وارد می گردد .

علائم بالینی کچلی به ۳ شکل دیده می شود :

- ✓ **Endothrix** : خارش و ریزش مو , افتادن مو در ۱ تا ۲ میلی متر پایین تر از پوست سر • در این نوع با رسیدن به بلوغ در جنس مذکر بهبود پیدا می کند و اما در جنس مونث ادامه پیدا می کند .
- ✓ **Ectothrix** : هورمون های جنسی و اسید های چرب در کنترل عفونت نقش دارد و اگر فردی در کودکی دچار شود پس از بلوغ بیماریش کنترل می گردد . اسپور ها درون فولیکولر هستند . اما در ابتدا درون ساقه فولیکول بوده اند .
- ✓ **Favus** : عامل بیماری قارچ *T. Schoenleinii* است که ضایعاتی شبیه نعلبکی وارونه ایجاد می کند به نام *Scatula* که از جمله خصوصیات آن ها برجسته و دردناک بودن و دارا بودن ترشحات می باشد . ضایعات کچلی در ابروها و مژه ها هم می تواند اتفاق بیفتد .

* **Tinea Pedis** (Athlete's foot) :

- ضایعه ای که با پوشیدن کفش در ارتباط است • ۳۰ تا ۷۰٪ موارد کچلی را شامل می شود .

- عوامل : Scytalidium spp , E.floccosum , T.mentagrophytes , T.rubrum (عامل شبه قارچی)
- انواع مختلف ضایعه Tinea Pedis ←
 - Chronic intertriginous (مزمن بین انگشتی)
 - Papulosquamous hyperkeratotic : در زیر پا , کف پا و پاشنه پا به صورت پوسته پوسته .
 - Subacute or Vesicular : ضایعات وزیکول دار هستند .
 - Acute ulcerative vesiculopustular : هم وزیکول وهم pustule دارد .
 - Id reactions : ضایعات آلرژیک که به صورت قرنیه در کف دست دیده می شوند .
- **Tinea Cruris (کچلی کشاله ران) ***
 - عوامل : T.floccosum , T.mentagrophytes , T.rubrum
 - دیابت یک عامل مستعد کننده است . با یک ضایعه محدود در کشاله ران شروع می شود و به تدریج گسترش پیدا می کند . این ضایعات حواشی فعال دارند و بهترین محل ها برای نمونه گیری هستند . خارش , وزیکول , شوره از دیگر خصوصیات آن است .
- **Tinea unguis (کچلی ناخن) ***
 - قارچ های عامل کچلی سر در اثر خاراندن می توانند کچلی ناخن ایجاد کنند ..
 - عوامل : Scopulariopsis , Acremanium , Alternaria tenius , Asp.niger , C.albicans
 - ۲ شکل بالینی دارد :
 - Leukonychia myeotica or Superficial white onychomycosis ← ضایعات سفید بر روی ناخن , به صورت سطحی و پوسته هایی بر روی تپه ناخن دیده می شود .
 - Invasive or distal and subangual onychomycosis ← ضایعات زیر ناخنی در قسمت انتها و یا قدامی ناخن به صورت تهاجمی از قسمت distal ایجاد می شود و به زیر صفحه ناخن ادامه پیدا می کند و ناخن را ضخیم و کلفت می کند و تغییر رنگ می دهد . این ضایعات اکثراً توسط قارچ T.rubrum ایجاد می شود .
- **Tinea Corporis (کچلی بدن) ***
 - ضایعاتی که در فضاهای بدون موی بدن دیده می شود . اکثر قارچ های dermatophyte عامل بیماری هستند . ۳ شکل بالینی این بیماری ←
 - Annular or Circinate patches : ضایعات حلقوی و شوره و خارش دار که معمولاً مرکز ضایعه رو به بهبود است .
 - Exzematic form : ضایعات حلقوی شبیه ضایعات نوع یک اما از نوع اگزماتیک
 - Herpetic Form : ضایعات حلقوی و باز مشابه نوع ۱ اما در داخلش وزیکول های ریزو درشت دارد .
- **Tinea imbricatan ***
 - عامل : قارچ انسان دوست T.contentriem
 - ضایعات به صورت دایره متحد المركز پر از پوسته فراوان است . بچه از طریق شیر خوردن و بوسیده شدن می تواند آلوده شود .
- **Tinea manuum ***
 - ایجاد ضایعه در کف دست و فضاهای بین انگشتی
 - عوامل : T.mentagrophytes , E.floccosum , T.rubrum
 - دارای ۳ شکل بالینی ←
 - Diffuse Hyperkeratotic : فرم پوسته شونده منتشر و به صورت شوره های ریز
 - Vesicular : وزیکولار
 - Populovesicular : دارای پاپول و وزیکول
 - نکته : ضایعات پشت دست کچلی بدن هستند .
- **Tinea barbae ***
 - ضایعه در ریش و سبیل است و بیشتر در روستایی های مرتبط با احشام و خاک دیده می شود .
 - عوامل : T.mentagrophytes , T.verruosum
 - دارای ۲ شکل بالینی :
 - Superficial : مو درگیر نمی شود و تنها پوست ← T.rubrum
 - Pustular and deep : موها درگیر می شوند و ضایعات Endothrix , Extothrix و Favus دیده می شود . این شکل بالینی با عفونت های باکتریال و Actinomycosis اشتباه می شود .

۲ قارچ جنس Scytalidium که غیر درماتوفیت هستند :

Scytalidium dimidiatum ✓

Scytalidium hyalium ✓

بیماری های قارچی زیر جلدی :

عوامل هتروژن و اگزوزن هستند .

1. Mycetoma

✓ عوامل بیماری : قارچ های حقیقی و Actinomyces ها

✓ ۲ شکل بالینی دارد ←

i. Filamentous higher bacteria (Actinomycotic mycetoma) ← توسط Somalie , Streptomyces , Nocardia spp و Actinomadura ایجاد می شوند .

ii. Eumycotic mycetoma ← توسط قارچ های حقیقی مثل : Aspergillus spp , Seedorporium Apiospermum , پنی سیلیوم , Fusarium , آکرمونیوم و قارچ های سیاه ایجاد می شود .

✓ ابتدا زخمی در سطح پوست ایجاد شده که به ندول تبدیل می شود . ندول ها زخمی شده و ترشحاتی حاوی گرانول یا گرین می دهند که موجب زخم های دیگر در اطراف می شود . به تدریج پا کلفت شده و استخوان درگیر می شود و پا فیلی به وجود می آید .

✓ نکته : Mycetoma با بیماری های جزام ، تومور بدخیم پا ، nocardiosis , Sporothricosis , Chromoblastomycosis اشتباه می شود .
✓ راه تشخیص بیماری مشاهده گرانول (گرین) است .

✓ کشت قارچ در محیط SC و SCC و دمای ۲۵ درجه انجام می شود و کشت باکتری در Blood Agar و BHI و دمای ۳۷ درجه انجام می شود .

✓ Ab detection برای تشخیص به کار می رود ، همچنین ELISA و Western blotting .

✓ درمان Actinomycoti.m : طول درمان ۹ ماه تا ۱ سال و از Sulfamethazol و Steptomycin و Timethoprim استفاده می شود .

✓ درمان Eumycotic.m : از Itraconazole و جراحی استفاده می شود .

۲. Sporothricosis (Rose gardener's disease) = بیماری گل فروشان

✓ عامل بیماری Sporothrix Schenckii است که عاملی دو شکلی است (در خاک کپک و در بدن مخمر) ، در مواد گیاهی فاسد رشد می کند .
✓ ۴ شکل بالینی دارد ←

i. Lymphocutaneous ← بیشترین در دنیا

ii. Fixed cutaneous

iii. Mucocutaneous ← بیشترین در ایران

iv. Pulmonary systemic

✓ بیماری با ورود قارچ به پوست توسط تروما ، نیش حشرات و ... پاپول ایجاد می کند که به ندول تبدیل می شود ، ابتدا حرکت دارد ولی بعدا Fix شده و ماده ترشح می کند . بعد از مدتی لنف را درگیر کرده (Lymphocutaneous) .

✓ این بیماری شبیه Chromoblastomycosis است .

✓ فرم Pulmonary بیماری در افراد الکلی $\frac{1}{3}$ ، افراد دیابتی $\frac{1}{3}$ و افراد نرمال $\frac{1}{3}$ دیده می شود که ممکن است بدون علامت باشد ولی شاید سرفه خلط آور ، تب با درجه پایین و کاهش وزن باشد . برای تشخیص از ریه عکس می گیریم . گاهی عامل بیماری در کبد و طحال مستقر شده و عفونت Systemic ایجاد می کند و گاهی در دهان ، حلق و بینی ضایعات جلدی مخاطی ایجاد می کند . برای تشخیص ضایعه جلدی نمونه می گیریم .

✓ محیط کشت قارچ BHI ، BA ، SCC است . قارچ را در ۳۷ درجه رشد داده و کلتی مخمری می شود اگر بعد از بردن به دمای ۲۵ درجه کپک دیدیم ، عامل Sporothrix است .

✓ در فرم های غیر جلدی از LA و (tube agglutination) TA و EIA استفاده می کنیم .

✓ درمان ضایعات جلدی مخاطی : (SSKI) Saturated solution of potassium Iodine را با آبمیوه به بیمار می دهند .

۳. Chromoblastomycosis

✓ بیماری زیر جلدی که قارچ های سیاه رنگ عامل آن است .

✓ تفاوت Chromoblastomycosis با cerebral phaeophycomycosis : اگر قارچ سیاه علامت بالینی خاص داشته باشد ، Chromoblastomycosis است و اگر ضایعات زیر جلدی ایجاد شود Cerebral phaeophycomycosis است .

✓ عامل اصلی بیماری tonesecea pedrosoii است .

✓ در این بیماری قارچ های سیاه موجب کیست قارچی می شوند .
Pheomycotic cyst :

- ✓ در بیماری Chromoblastomycosis قارچ از خراش وارد پوست شده و ضایعه ای ایجاد کرده که زگیلی می شود و در اثر خراش در بیماری گسترش پیدا می کند و با بیماری های Blastomycosis (سیستمیک) و lobomycosis (زیر جلدی) اشتباه می شود.
- ✓ بیماری بیشتر در مناطق گرمسیر است. برای تشخیص نمونه برداری کرده و با پتاس رنگ می کنیم.
- ✓ درمان: ۱. جراحی ۲. استفاده خوراکی از Schlorositozine
- ✓ Phaeomycotic cyst: قارچ های سیاه در عضلات دست یا بافت زیر جلدی یست ایجاد می کنند که معمولا در افراد دارای نقص ایمنی است. اما در Chromoblastomycosis فقط تماس قارچ کافیست.
- ✓ Cerebral phaeohyphomycosis: عامل Chromoblastomycosis که عصب دوست است از خون به مغز می رود و علائم آن سردرد و فلج و کما و ... است.

Candidiasis

- شایعترین عفونت فرصت طلب است به علت قارچ کاندیدا ایجاد می شود. کاندیدا جزو کمون (Common) سال های نرمال پوست و مخاط و واژن و خلط و ادرار است. (منبع قارچ اندوژن است). همه گونه های کاندیدا بیماری زا نیستند و شایع ترین علت بیماری گونه Candida Albicans است (۹۰ تا ۹۵٪). اما Tropicalis و parapsilosis هم بیماری زایند.
- فاکتور های مساعد کننده بیماری:
 - فاکتور فیزیولوژیک: ضعف سیستم ایمنی در نوزادان و افراد مسن, ۳ ماهه سوم حاملگی
 - فاکتور خونی: ایدز, لنفوما و لوکمیا (در لنفوما و لوکمیا به صورت سیستمیک)
 - فاکتور اندوکرینی: دیابت مادر, هایپوتیروئیدیسم, هایپوپاراتیروئیدیسم, کوشینگ سندرم, بیماری آدیسون
 - فاکتور صدمه زننده به ایمنی بدن: رادیوتراپی, آنتی بیوتیک موضعی, استروئید و کورتیکو استروئید, CGD و ..
- * بیماران CGD (گرانولوماتوز مزمن): افرادی هستند که به علت کاهش عملکرد ماکروفاژ و نوتروفیل ها عفونت قارچی و باکتریال می گیرند.
- * کسانی که مشکل لنفوسیت T دارند (نه B) و ایدزی ها به بیماری Chronic mucocutaneous candidiasis (CMCC) دچار می شوند.
- * کاندیدا آلبیکنز هم به خاطر پروتئاز هایی تحت عنوان SAP بیشتر بیماری زا است. همچنین Adhesion دارد.
- کاندیدا در حالت نرمال مخمر است و در زمان بیماری به شکل Germ tube در می آید.
- ۲ شکل بالینی بیماری:
 - جلدی مخاطی (mucocutaneous)
 - عمقی یا Deep organinvolment (ریه, کبد, چشم و ...)
- ضایعات مخاطی:
 - Trush: ضایعات دهانی نوزاد ها در دو هفته اول تولد است که به صورت ضایعات سفید و شبیه لخته شیر است. این نوزاد از مادر مبتلا به واژینیس کاندیدیایی متولد می شود. علت مبتلا شدن نوزاد ← ۱. فلور نرمال دهان بچه هنوز تثبیت نشده ۲. نوزاد هنوز سیستم ایمنی کاملی ندارد.
 - ضایعه Acute pseudo membranous (غشاء کاذب حاد): در بچه ها و بزرگسالان که استروئید های استنشاقی مصرف می کنند و بیماران سرطانی و ایدزی در دهان دیده می شود.
 - ضایعه Acute atropic candidiasis: معمولا متعاقب مصرف آنتی بیوتیک در دهان, زبان و کام به صورت لکه قرمز یا سفید دیده می شود.
 - نوعی Trush هم در افراد دارای دندان مصنوعی دیده می شود. که برای درمان دندان ها را شبانه ضد عفونی می کنند.
 - ضایعه Angular cheilitis: در ۲ گوشه لب با ترشحات سفید است که گاهی همراه زرد زخم است و در افرادی که کمبود ویتامین (مخصوصا ریبوفلاوین) دارند دیده می شود.
 - ضایعات مخاطی مری: در کسانی که مشکل لنفاتیک دارند دیده می شود. این افراد مشکل بلع دارند و همچنین درد های سینه ای, تهوع و استفراغ.
 - ضایعات مخاطی معده و روده: ضایعاتی شبیه ضایعات افراد سرطانی است. تشخیص فقط جراحی و بیوپسی است.
 - وولو واژینیت: در خانم های حامله, افراد دیابتی و مصرف کنندگان وسیع آنتی بیوتیک ایجاد می شود.
 - علائم: اشکال شدید برفک و ضایعات سفید که درد و سوزش و خارش همراه ترشح دارند.
- ضایعات جلدی:
 - Generalized cutaneous candidiasis: بیشتر در نوزادان است و در فضاهای چین دار بدن بیشتر است. ضایعات قرمز و ملتهبند.
 - Erosio Interdigitalis Blastomycetia: در دست کسانی که طولانی مدت در آب است ایجاد می شود. ضایعات با التهاب, درد و قرمزی است و گاهی فیستول ایجاد می کنند.

- **Candidiasis Balanitis**: این عفونت در مردان دارای رابطه جنسی با خانم های مبتلا به وولو واژینیت دیده می شود . ضایعه به صورت پیستول یا وزیکول است .
- **Cutaneous lesions of Disseminated Candidiasis**: قارچ در خون وجود دارد و تشخیص با کشت خون است . عفونت معمولاً در افرادی که جراحی قلب یا روده ، پیوند عضو یا سوختگی وسیع داشته اند و در افراد مبتلا به نوتروپنی و لوکمی ایجاد می شود • نتایج **Ab detection** و **Ag detection** مثبت نیست .
- **Intertrigo**: عفونت در فضاهای چین دار بدن و مبتلایان به دیابت و مشکل غدد داخلی ، مصرف کنندگان کورتیکواستروئید و آنتی بیوتیک های وسیع الطیف ایجاد می شود . ضایعه به صورت شوره ، له شدگی بافت ، وزیکول ، پوستول و فیستول است . در اطراف ضایعه ، ضایعات تک تک وجود دارد که قارچ با آن ها گسترش می یابد (ضایعات اقماری)
- **Paraonychia / Onychia**:
 - **Paraonychia**: ضایعه در اطراف ناخن شروع شده و بعد صفحه ناخن درگیر می شود .
 - **Onychia**: فقط صفحه ناخ درگیر می شود .
 - ضایعات ناخن ۳ شکل بالینی دارد :
- **Proximal infection**: شروع ضایعه در اطراف ناخن که ممکنه به صفحه ناخن برسد . ← به علت ماندن زیاد دست در آب
- **Onycholysis**: فقط صفحه ناخن درگیر می شود ← به علت ماندن زیاد دست در آب
- **Candida oranoloma**: به رطوبت ربطی ندارد و علت آن بیشتر بیماری **CMCC** است . در این ضایعه قسمت **Proximal** ناخن درگیر می شود . ضایعه به صورت زگیلی ، قرمز و ملتهب و گاهی همراه ترشحات است .
- **Diaper rash**: در **Anus** ، پرینه یا واژن نوزادان که به مدت طولانی خیس می ماند ایجاد می شود .
- **Perianal candidiasis**: ریسک فاکتور : بیماری **Gastrointestinal** ، آنتی بیوتیک زیاد ، رطوبت طولانی مدت **Anus**
- **CMCC**:
 - وخیم ترین شکل کاندیدیازیز جلدی است .
 - ریسک فاکتور ها : نداشتن مادرزادی تیموس ، تومور تیموس ، نقایص **Cell mediated immunity** ، مشکل غدد اندوکرین
 - ضایعات یا به صورت مزمن در ناخن یا حاد روی سر و صورت و ناخن است . معمولاً در دهه اول زندگی این بیماری ایجاد می شود .
 - ضایعه به صورت برفک دهانی ، **Perleche** و پاپول خود را نشان می دهد .
 - بیماری علی رغم درمان با آمفوتریسین **B** عود مکرر دارد و سرانجام به مرگ می انجامد .
- ضایعات آلرژیک : شامل فولیکولیت کاندیدیایی است .
- ضایعات عمقی کاندیدیایی :
 - **CNS Candidiasis**: ریسک فاکتور : کاندیدیازیز سیستمیک ، ایدز ، جراحی اعصاب و **LP** آلوده
 - **Candidia pneumonia**: به صورت برونکوپنومونی در ریه است .
 - **Candida Endocarditis**:
 - ریسک فاکتور ها : مصرف مواد مخدر ، مشکل دریچه قلبی ، جراحی قلب و کاتتر وریدی
 - علائم : مشابه اندکاردیت باکتریایی ، سوفل قلبی ، درد ، تب ، آنمی ، بزرگی کبد و طحال و مهمترین مشکل آمبولی وسیع در عروق
 - **Urinary tract infection**: ریسک فاکتور ها : استفاده از کاتتر پلاستیکی ، مصرف طولانی آنتی بیوتیک ، سنگ ادراری
 - **Peritonitis**: عفونت پرده صفاق
 - **Hepato Splenis Candidiasis**: کاندیدیازیز مزمن در کبد و طحال
 - **Ocular Candidiasis**: ریسک فاکتور : جراحی چشم یا کراتیت ساده • ضایعات سفید در شبکیه
- روش های تشخیص کاندیدیازیز :
 - ✓ **Koll preparation**
 - ✓ **Sputum (Gram stain)**
 - محیط های کشت مناسب برای نمونه پوست و ناخن :
 - ✓ **SC** (کلرام فنیکل + محیط قارچی)
 - ✓ **SCC** (محیط قارچی + کلرام فنیکل + سابورو دکستروز آگار)
 - نمونه خون را روی محیط دو مرحله ای (**Biphasic media**) کشت می دهیم .
 - **Ab detection** در تشخیص کاندیدیازیز جواب نمی دهد اما **Ag detection** جواب می دهد .
- درمان :

- ضایعات دهانی با Otriazol , Nystatin انجام می شود و در صورت عدم درمان از ترکیبات آزول استفاده می شود .
- واژینیت کاندیدیایی با کرم های Iotrimazol , Microconazole , Tioconazole انجام می شود .
- در ضایعات مغزی از ترکیب دو دارو استفاده می شود : Amphotricin + 5-Fc

Cryptococcosis

- ✓ عامل عفونت قارچ فرصت طلب Cryptococcus neoformans است .
- ✓ کیوتر نگهدارنده قارچ نیست اما در بیماری موثر است . اما درخت اکالیپتوس نگه دارنده قارچ است .
- ✓ ویژگی های قارچ : اوره آز + • تنها قارچ کپسول دار (از جنس موکو پلی ساکارید)
- ✓ قرار گیری ۲ سروتایپ نزدیک هم وارپته جدید ایجاد می کند .
- ✓ سروتایپ های کریپتوکوکوس ← A , B , C , D , A
- ✓ A با A , D با D , A با A ← وارپته neoformance
- ✓ وارپته Neoformance با فضولات کیوتران ارتباط دارد . چون از کراتینین فضولات استفاده می کند . اما به دلیل دمای بالای بدن کیوتر (۴۲ درجه) بیماری ایجاد نمی کند .
- ✓ B با B , C , B یا C ← وارپته Gattii بیشتر با اکالیپتوس و بلوط و افرا ارتباط دارد .
- ✓ براساس روش های بیولوژی مولکولی :
 - سروتایپ A ← Grubi
 - سروتایپ B و C ← Gattii
 - سروتایپ D ← Neoformans
- ✓ ریسک فاکتور های Cryptococcosis :
 - ایدز
 - نوعی لنفوما
 - دیابت شیرین
 - بیماری سارکوئیدوز
 - پیوند عضو
- ✓ ویروانس فاکتورهای کریپتوکوکوس :
 - کپسول پلی ساکاریدی : دارای پلی ساکارید 6XM , عامل ایجاد سروتایپ های مختلف
 - ملانین : در محیط های دارای دوپامین مثل مغز , ملانین که اثر دارو را کم می کند تولید می کند .
 - رشد در ۳۷ درجه
- ✓ * کریپتوکوکوس مانند کاندیدا پروتئاز و فسفولیپاز تولید می کند .
- ✓ اشکال مختلف بیماری :
 - ضایعات ریوی : به دلیل استنشاق قارچ و بدون علائم مشخص • در بیماران ایدزی علائم شدید
 - ضایعات مغزی :
 - مننژیت
 - مننژوانسفالیت
 - کریپتوکوکوما : آبسه مغزی
 - کریپتوکوزیس منتشره : در بیماران ایدزی در نواحی مختلف سطح پوست به شکل پاپول است و با بیماری Mulluscum Contagiosum اشتباه می شود .
 - ضایعات استخوانی : اولین مورد Cryptococcosis در فردی با ضایعات چرکی در Tibia دیده شد که باعث لیز استخوان می شوند .
- ✓ Epidemiology : وارپته Gattii با درخت اکالیپتوس ارتباط دارد و در نواحی گرمسیر یافت می شود .
- ✓ تشخیص بیماری : نمونه را از CSF , ادرار , BAL (Broncho alveolar lavag) , خلط یا خون می گیریم . پس از رسوب دادن و سانتیفریوژ , با جوهر سیاه رنگ آمیزی می کنیم و فضای شفاف اطراف کیوسل مشاهده می شود .
- ✓ محیط های کشت قارچ :
 - محیط کشت SDA بدون Cychohexamide : کلونی سفید و براق
 - محیط کشت Niger Seed Agar : کلونی قهوه ای
 - محیط CGB : برای افتراق دو وارپته Gattii و Neoformans
- ✓ * تنها گونه Neoformans تولید ملانین دارد . Ab detection برای تشخیص به کار نمی رود .
- ✓ درمان : آمفوتریسین B

Aspergillosis

- ریسک فاکتور ها : جراحی پیوند • لوکمی • مصرف کورتیکواستروئید ها • سرطان و ایدز • CGD • بیماری نوتروپنی
- اشکال بیماری : ضایعات ناخن • کراتیت چشم • Mycotoxicosis • آلرژی • حالت تهاجمی (آلرژی و حالت تهاجمی ← مهمترین)
- آسپرژیلوس آگزوین است و فلور نرمال بدن نیست .
- * منشا آسپرژیلوس مواد غذایی در حال فساد است .
- گونه های بیماری زا : Asp. Fumigatus (۹۰٪) • Asp.flavus (۱۰٪) • Asp.Nidulans , Asp.terreus , Asp. Niger (۱ تا ۲٪)
- اشکال بیماری :
 - آلرژی در ریه و سینوس ها : در بیماران مبتلا به آسم و سیستیک فیبروسیس (CF) دیده می شود .
 - آسپرژیلوما در ریه و سینوس ها : یک ضایعه ساپروفیت و کلونیزه در ریه است و گاهی سینوس های اتموئید و ماگزایلا .
 - ضایعات Invasive ریوی : علائم : سرفه خشک , تب , کاهش وزن , خونریزی ریه
 - حاد : در افرادی که پیوند مغز و استخوان داشته اند .
 - مزمن : در بیماران ایدزی , الکلی , CGD , مصرف کنندگان کورتیکواستروئید .
 - ضایعات مغزی : در افراد با سابقه پیوند مغز استخوان ← علائم : حملات مغزی , تب , مننژیت
 - ضایعات جلدی : بیشتر در بیماران لوکمی
- تشخیص بیماری :
 - دیدن رشته های تیغه دار قارچ
 - تست ELISA و Ab detection
- درمان : عمل جراحی , Amphotericin B و ...

اعصاب

فیزیولوژی حرکت

سیستم حرکتی برای انجام وظایف خود نیازمند اطلاعات حسی می باشد ← بخش های دخیل در حرکت قسمت های مختلف بدن با بخش های حسی در ارتباط می باشند .
 واحد حرکت (Motor Unit) : یک نورون حرکتی که به تعدادی از فیبر ماهیچه ای عصب می دهد ← در تار ماهیچه ای فقط با یک نورون حرکتی عصب دهی می شود اما هر نورون حرکتی می تواند چند تار ماهیچه ای را عصب دهد .
 به مجموعه نورون های حرکتی که به یک عضله می روند Motor Pool می گویند .
 بخش های مختلف سیستم عصبی که در حرکت نقش دارند :

(۱) نخاع و تنه ی مغزی : در شاخ قدامی نخاع نورون های حرکتی قرار دارند که آکسون آن ها وارد محیط بدن شده و با ارتباط هایی که با عضلات مختلط برقرار می کنند ، سبب انقباض آن ها می شود . هم چنین در طول تنه ی مغزی هم هسته های حرکتی وجود دارند که مربوط به عضلات سر و صورت هستند . نخاع همچنین مسئول اعمال رفلکس می باشد .

سازمان دهی نورونی ماده خاکستری نخاع :

✓ نورون های حسی

✓ نورون های حرکتی قدامی :

○ **آلفا :** انتقال ایمپالس های عصبی به فیبرهای بزرگ عضلات اسکلتی به وسیله ی فیبرهای بزرگ **Aα** . انواع نورون **α** :

▪ **تونیک** ← نورون حرکتی کوچک • عصب دهی به ماهیچه های قرمز یا آهسته و مقاوم به خستگی • ایجاد مقاومت در برابر جاذبه

▪ **فازیک** ← نورون حرکتی بزرگ • عصب دهی به ماهیچه های کم رنگ و سریع و خستگی پذیر • انجام حرکات سریع ، کوتاه و پرتابی

○ **گاما :** انتقال ایمپالس های عصبی به فیبرهای داخل دوکی توسط فیبرهای **Aγ**

✓ نورون های واسط :

○ بسیاری از آن ها به طور مستقیم نورون های حرکتی قدامی را عصب می دهند .

○ تمامی انواع مختلف مدارهای نورونی شامل : واگرا ، همگرا و تخلیه ی مکرر و سایر مدارها در مجموعه سلولی بین نورونی نخاع یافت می شود .

○ ورود بیشتر پیام های حسی به نورون های واسطه و پردازش در آن ها ← منتهی شدن به نورون حرکتی قدامی

○ دستگاه مهار سلولی **Renshaw** : نورون های کوچک واسطه ای هستند • شاخه های جانبی آکسون نورون حرکتی در شاخ قدامی ، وارد سلول رنشاو مجاور می شود ، سلول های رنشاو هم با مهار کردن نورون های اطراف ، باعث متمرکز یا تیز کردن پیام عصبی می شود . به این عمل مهار بازگشتی (recurrent inhibition) می گویند .

گیرنده های حسی عضلات (دوک های عضلانی) و اندام های تاندونی گلژی و نقش آن ها در کنترل عضلات :

برای کنترل مناسب عملکرد عضلانی ، علاوه بر تحریک عضله به وسیله ی نورون حرکتی قدامی ، نیاز به فیدبک مداوم اطلاعات حسی از سوی هر عضله می ماند . بدین منظور ، دو نوع گیرنده ی ویژه حسی در عضلات و تاندون ها موجود می باشد :

۱. **دوک های عضلانی (Muscle Spindle)** ← درون عضله توزیع می شود و اطلاعات مربوط به طول عضله و سرعت تغییر طول آن را به دستگاه عصبی ارسال می کند .

۲. **اندام های تاندونی گلژی (Golgi Tendon Organ)** ← در تاندون عضلات قرار دارند و اطلاعات مربوط به تانسین تاندون و سرعت تغییر آن را به دستگاه های عصبی ارسال می کنند .

دوک ماهیچه ای :

• در درون آن تارهای عضلانی داخل دوکی (Intrafusal) قرار دارند که توسط کپسولی از بافت همبند پوشیده شده است • این کپسول ها در موازات شکل عضله به فاسیای عضله قلاب شده اند .

• تعداد دوک ماهیچه ای در عضله بر اساس دقت حرکتی عضله افزایش می یابد . مانند عضلات چشم ، دست و گردن

• به تارهای عادی عضلات مختلط ، تارهای **Extrafusal** گفته می شود .

فیبرهای داخل دوکی : (تایپ مجدد ، شکل ۵۴-۳ گایتون)

• فیبرهای هسته ای **زنجیره ای (nuclear chain)** : هسته ها زنجیره وار در طول فیبر

○ از هر دو نوع پایانه عصبی حسی اولیه (مرکزی) و ثانویه (انتهایی) عصب می گیرند .

○ مسئول اصلی پاسخ استاتیک یا پاسخ به کشش های طولی هستند .

○ از پایانه ی عصبی تحریکی گاما از نوع استاتیک عصب می گیرند ← تحریک فیبر توسط گاما ← تقویت پاسخ استاتیک

● فیبرهای هسته ای کیسه ای (Nuclear bag) : هسته ها در یک کیسه در مرکز فیبر تجمع یافته اند .

○ از پایانه عصبی حسی اولیه (مرکزی) عصب می گیرند .

○ مسئول رفلکس کششی دینامیک یا پاسخ به کشش ناگهانی عضله هستند .

○ از پایانه تحریکی گاما از نوع دینامیک عصب می گیرند .

عصب دهی حسی دوک های عضلانی ← ۲ نوع انتهایی حسی در ناحیه مرکزی فیبرهای عضلانی قرار دارند که در این مناطق ، عناصر انقباضی وجود ندارد .

۱. انتهاهای اولیه یا ماریچی ← محیط بر قسمت مرکزی • فیبر عصبی از نوع Ia با قطر متوسط ۱۷ میکرون • ارسال پیام های حسی با سرعت ۱۲۰ متر بر ثانیه یعنی سریع تر از هر نوع فیبر حسی دیگر در تمام بدن

۲. انتهایی ثانویه یا پراکنده (Flower spray) ← محل قرارگیری آن در اطراف انتهاهای اولیه ی عصبی می باشد • فیبر عصبی از نوع II ها • قطر متوسط ۸ میکرون کنترل شدت پاسخ های استاتیک و دینامیک به وسیله اعصاب حرکتی گاما :

در وضعیت عادی بدن یا در حرکات مثل راه رفتن و هم چنین در هنگام خواب ، عضلات در وضعیت آماده (Alert) قرار دارند تا بتوانند انقباضات لازم را در مواقع لزوم ایجاد کنند . بدین منظور اعصاب حرکتی گاما که ۲ نوع هستند ، وارد دوک های عضلانی می شوند : گاما دینامیک ← به فیبرهای هسته ای کیسه ای ، گاما استاتیک ← به فیبرهای هسته ای زنجیره ای

در حالت عادی با اندکی تحریک عصب گاما توسط مراکز بالاتر ، دوک های عضلانی به طور پیوسته ایمپالس های عصبی صادر می کنند ← ایجاد یک ریتم یا تون :

● کشیدگی دوک عضلانی ← افزایش سرعت پتانسیل عمل ← افزایش تعداد ایمپالس ارسالی به نخاع

● کوتاه شدن دوک عضلانی ← کاهش سرعت پتانسیل عمل ← کاهش تعداد ایمپالس ارسالی به نخاع

اندام تاندونی گلژی :

۱. به منظور جلوگیری از کشیدگی بیس از حد تاندون و آسیب به آن ها ، در میان تارهای تاندونی گیرنده هایی در درون یک کپسول قرار گرفته اند .

۲. پیام های حاصل از آن از طریق فیبرهای عصبی بزرگ و با سرعت بالا از نوع Ib به نخاع ارسال می کند این نورون ها از طریق تحریک یک اینترنورون مهاری ، سبب مهار نورون های حرکت α می شوند .

تغییرات نورون ها : وقتی آکسون یک نورون حرکتی قطع شود ، خون رسانی به آن نقطه زیاد می شود ← آزاد شدن نوروفاکتورهای رشد ← افزایش سلول های شوان ← شاخه شاخه شدن آکسون (Sprouting) ← رشد و اتصال آکسون به عضله در مدت ۳ هفته (Plasticity)

حرکات رفلکسی ← رفلکس های نخاعی شامل : رفلکس کششی ، رفلکس عقب کشیدن ، رفلکس تا کننده ، رفلکس بازکننده ی متقاطع ، رفلکس استاننده ی نخاعی ، رفلکس قدم زدن ، رفلکس خاراندن و رفلکس هایی که موجب اسپاسم عضلانی می شوند ، است .

برای یک رفلکس ۵ عامل نیاز می باشد :

۱. گیرنده های حسی (تشخیص تحریک)

۲. اعصاب آوران (α ، II)

۳. مراکز سیناپسی (سیناپس بین آوران ها و α موتور نورون ها در نخاع یا ساقه مغزی)

۴. اعصاب وایران (αMN ها)

۵. عضو اجرا کننده (ماهیچه ی مخطط ، قلب ، ماهیچه صاف و غدد)

رفلکس کششی (Myotatic Reflex = Stretch Reflex) : وارد شدن ضربه چکشی بر روی زانو ← کشیده شدن ماهیچه ی چهار سر رانی ← کشیده شدن دوک عضلانی همراه با آن ← ایجاد ایمپالس عصبی :

● آوران α به طور مستقیم با موتور نورون های آلفا همان ماهیچه سیناپس تحریکی برقرار می کند .

● آوران α با اینترنورون های مهاری سیناپس می دهد که این اینترنورون نیز با موتور نورون های آلفا ماهیچه ی آنتاگونیست (یعنی ماهیچه ی همسترینگ) سیناپس می دهند و آن ها را مهار می کنند .

● ماهیچه ی چهار سر ران به منظور مقابله با کشیدگی منقبض می شود و زانو به ست جلو پرش می کند .

● مدار این نوع رفلکس تک سیناپسی (Monosynaptic) می باشد .

اهمیت بالینی رفلکس کششی :

✓ چون نورون های واسطه ی مهاری توسط سطوح بالاتر CNS تحریک می شوند ، قطع این مسیر نزولی باعث عدم مهار رفلکس و Hyper-reflexia می شود .

✓ فعالیت غیرطبیعی نورون های آلفا و گاما :

○ افزایش ← هایپرتونی عضله ← فلج سخت (Spastic paralysis)

○ کاهش ← هیپوتونی عضله ← فلج شل (Flaccid paralysis) : معمولاً پس از سکته مغزی و تحریک مراکز مهاری روی رفلکس ، ایجاد می شود.

رفلکس عقب کشیدن یا رفلکس خم کننده (Withdrawal – Reflex = Flexion) :

- ✓ در اثر اعمال تحریک دردزا به دست یا پا ایجاد می شود .
- ✓ در آن خم شدن اندام تحریک شده و کشیدگی یا استقامت طرف مقابل را داریم (crossed reflex) ← نتیجه آن دوری بدن از محرک آسیب رسان است .
- ✓ مدار این رفلکس چند سیناسپسی (Polysynaptic) است .
- ✓ مسیر عصبی برای ایجاد رفلکس خم کننده ، مستقیماً به نورون های حرکتی شاخ حرکتی می روند . کوتاه ترین مدار ممکن یک قوس سه تا چهار نورونی است و شامل انواع مدارهای پایه ای زیر می باشد :

- مدارهای واگرا برای گسترش دادن رفلکس به عضلات مورد نیاز برای عقب کشیدن
- مدارهایی برای مهار عضلات مخالف موسوم به مدارهای مهار متقابل (این مدار ، نورون حرکتی α سمت مقابل بدن را مهار می کند)
- مدارهایی برای ایجاد یک تخلیه ی مکرر حتی بعد از خاتمه ی اثر درک (تایپ مجدد)

مشکلات حرکتی مربوط به Lower Motor Neuron :

۱. عواملی که سب ناتوانی قوس رفلکسی می شود.
 - a. فلج بلز (Bell's Palsy) : ویروس سبب عدم اتصال عصب و فلج یکطرفه ی صورت می شود . پس از پایان فعالیت ویروس (معمولاً فصول سرد) بازگشت به وضعیت نرمال را داریم . عصبی که در آن درگیر است ، عصب هفتم مغزی است .
 - b. سموم Currar و Botulinum نیز در اتصال عصب به ماهیچه اختلال ایجاد کرده و ماهیچه را فلج می کند .
۲. فشار به روی اعصاب حرکتی در اثر فتنه دیسک بین مهره ای و یا تومورهای کانال نخاعی ← ضعف ماهیچه ای
۳. تخریب نورون های حرکتی آلفا در اثر ویروس فلج اطفال ← پارالیزی حرکتی
۴. انقباض طولانی مدت ماهیچه ← مختل شدن وضعیت متابولیک ماهیچه و تولید اسید لاکتیک ← مهار انقباض
۵. Spinal Shock ← از دست رفتن حس ← از کار افتادگی نورون های حرکتی به علت نرسیدن اطلاعات حسی
۶. Apoptosis نورون های حرکتی در دهه هفتاد تا هشتاد سالگی ← باعث وسعت Motor Unit در ثبت الکترومایوگرافی (EMG) می شود . چون با مرگ نورون ها ، تعداد هنگامی که موتور یونیت ها کاهش می یابد ، همه ی ماهیچه ها یک جا از کار نمی افتند و نورون هایی که سالم مانده اند به ماهیچه های بدون عصب شاخه های جانبی می دهند و در نتیجه با تحریک یک نورون ماهیچه های بیشتری منقبض می شوند ولی با دقت و توانی کمتر (فرد راه می رود ولی آهسته تر) . قابل ذکر است که به علت خونرسانی ضعیف تر ماهیچه های پشت ، این عارضه بیشتر در این منطقه رخ می دهد .

قشر حرکتی (Motor Cortex) : هنگامی که تفکر ، اراده و تصمیم بخواند در حرکات دخیل باشند ، قشر حرکتی فرمان حرکت دلخواه را به نورون های حرکتی موجود در

نخاع و هسته های حرکتی تنه ی مغزی صادر می کند .

کورتکس حرکتی :

- در جلوی شیار مرکزی قرار دارد و تقریباً یک سوم خلفی لوب های پیشانی را به خود اختصاص می دهد .
- به سه ناحیه تقسیم می شود :

✓ قشر حرکتی اولیه (Primary Motor Cortex) :

- از شیار سیلیویوس شروع شده و از بالا به فوقانی ترین قسمت مغز می رسد و سپس در عمق شیار طولی فرو می رود ← ناحیه ۴ برودمن
- دارای ساختار توپوگرافیک (آدمک) نواحی مختلف عضلانی بدن می باشد ← بیشتر از نصف قشر حرکتی اولیه به کنترل دست ها و عضلات تکلم اختصاص دارد .
- ۳۰٪ از مسیر قشری - نخاعی را تشکیل می دهد .
- ۳ درصد از این مسیر را سلول های درشت هرمی که سلول های Betz نامیده می شوند تشکیل می دهند • از لایه ی ۵ کورتکس حرکتی هستند • قطر متوسط آن ها ۱۶ میکرون است و ایمپالس های عصبی را با سرعت 70 m/s به نخاع ارسال می کنند • به طور مستقیم با نورون های حرکتی سیناپس می دهند • در حرکات دست ها و پاها با مهارت های ظریف به کار می روند .

✓ ناحیه ی پیش حرکتی (Premotor area)

- دقیقاً در جلوی بخش خارجی قشر حرکتی اولیه قرار دارد . ناحیه ۶ برودمن
- سازماندهی توپوگرافیکی آن به قشر حرکتی اولیه شباهت دارد .
- قشر پیش حرکتی شامل :
 - بخش قدامی ← ساختن تصویر حرکتی کل فرآیند حرکات
 - بخش خلفی ← ارسال پیام به طور مستقیم یا از طریق تالاموس و هسته های قاعده ای به قشر حرکتی اولیه برای تحریک گروم های چند تایی عضلات
- مسئول کنترل جهت یابی بدن در شروع یک عمل حرکتی ارادی می باشد .

✓ ناحیه حرکتی تکمیلی (Supplementary area)

- در بالای ناحیه پیش حرکتی و عمدتاً در شیار طولی قرار دارد .
- سازماندهی توپوگرافی آن متفاوت می باشد ← صورت در سمت جلو و پاها در سمت عقب
- انقباضاتی که در نتیجه ی تحریک این ناحیه به وجود می آیند ، به جای اینکه یک طرفه باشند ، عمدتاً ۲ طرفه هستند .

تخریب این ناحیه در مغز میمون ← از دست رفتن هماهنگی بین حرکات متفاوت دو دست در تصمیم و اجرای حرکت

Frontal eye Field (میدان حرکت ارادی چشم): این ناحیه دقیقاً در بالای ناحیه بروکا یعنی در ناحیه ۸ پرودمن قرار دارد • تحریک این ناحیه باعث حرکت چشم ها به طرف مقابل می شود • تخریب آن سبب انحراف چشم ها به جهت ناحیه ی تخریب می شود • این ناحیه از پیشانی حرکتی مانند پلک زدن را هم کنترل می کند .

مقایسه ی آدمک های کورتکس حرکتی و حسی :

- ✓ آدمک حسی : لب ها بزرگ هستند چون گیرنده های حسی در لب ها زیاد است .
- ✓ آدمک حرکتی : چانه و آرواره خیلی بزرگ است . دست ها در کورتکس حرکتی بزرگتر از کورتکس حسی می باشد .
- مسیر قشری - نخاعی (مسیر هرمی) :
- ✓ مهمترین راه خروج از قشر حرکتی می باشد .
- ✓ ۳۰٪ فیبرها از قشر حرکتی اولیه ، ۳۰ درصد از نواحی حرکتی مکمل و پیش حرکتی و ۴۰ درصد از نواحی مربوط به حس پیکری در لوب آهیانه منشا می گیرند .
- ✓ مسیر : مغز ← بازوی خلفی کپسول داخلی (بین هسته دمدار و بوتامن) ← ساقه ی مغز ← تشکیل هرم های بصل النخاع ← :
- ۸۵٪ به طرف مقابل می روند ← نخاع ← مسیر قشری نخاعی جانبی :
- اکثراً نورون های واسطه ی در نواحی خاکستری سیناپس می دهند .
- تعداد کمی ← به طور مستقیم با نورون های حرکتی قدامی سیناپس می دهند .
- ۱۵٪ در همان طرف به پایین می روند ← نخاع ← مسیر قشری نخاعی شکمی ← رفتن به طرف مقابل در ناحیه ی گردن و سینه ای فوقانی ← این فیبرها احتمالاً به کنترل حرکات دو طرفه ی وضعیتی توسط ناحیه ی مکمل حرکتی مربوط می شوند .
- مسیر **Corticobulbar** یا **Corticocuclear** ← شاخه های جانبی مسیر قشری - نخاعی در سر راه خود به ساقه ی مغز و هسته های حرکتی اعصاب کرانیال رفته و با سیناپس با نورون های حرکتی این هسته ها موجب انقباض ماهیچه های مربوط می شود .
- ضایعات قشری حرکتی یا مسیر قشری - نخاعی :

۱. اگر ضایعه بالای ضربدر پیرامیدال (هرم بصل النخاعی باشد) :

- ✓ فلج در طرف مقابل بدن ← افزایش تونیسیتیه ی عضلات ← Spacity
- ✓ علامت اثبات ← ظهور **babinski sign** در رفلکس **plantar** : در فرد آسیب دیده ، اگر تیغه ای را به کف پا بکشیم ، انگشتان پا به طرف عقب می روند .
- ✓ این گونه آسیب معمولاً در اثر سکته ی مغزی و تروما به سر ایجاد می شود .
- ۲. اگر ضایعه زیر ضربدر پیرامیدال باشد :
- ✓ فلج را در همان سمت ضایعه می بینیم .
- ✓ از دست رفتن رفلکس **Knee jerk** در پای دیگر
- ✓ ایجاد حرکات **passive**

۳. آسیب به میسر **Corticobulbar** : آسیب به ماهیچه های تحتانی صورت • افتادگی دهان و عدم توانایی درست صحبت کردن

* نکته ۱ : ماهیچه های بخش فوقانی صورت ، نورون های حرکتی شان را از کورتکس دو طرف دریافت می کنند و در صورت آسیب دیدن ، امکان ترمیم وجود دارد .

* نکته ۲ : ناحیه ی آسیب دیده ای که جبران آن مشکل است ، دست ها و انگشتان هستند . چون حرکات آن ها ظریف تر است . لازم به ذکر است که از کورتکس مسیری تقریباً مستقیم به سوی نورون های حرکتی قدامی برای کنترل حرکات ظریف و ماهرانه ی انگشتان و دست ها وجود دارد .

مخچه

دومین مدار بزرگ کنترل حرکت بعد از کورتکس حرکتی می باشد و تحریک الکتریکی آن به تنهایی موجب انقباض هیچ عضله ای نمی شود و به ندرت باعث حرکت می شود اما برداشتن مخچه باعث اختلال شدید حرکتی می شود .

نقش عمده ی مخچه :

۱. در سطح نخاعی ← تقویت رفلکس کششی
 ۲. در سطح ساقه ی مغز ← تامین حرکات وضعیتی بدن به ویژه حرکات سریع مربوط به دستگاه تعادلی
 ۳. در سطح قشر مغز ←
- a. تامین نیروی حرکتی اضافی برای روشن کردن سریع و نیرومند انقباض عضلانی در شروع حرکت • روشن کردن عضلات آنتاگونیست حرکت در زمان درست و نیروی مناسب در هنگام پایان حرکت برای متوقف کردن حرکت
- b. دریافت پیوسته ی اطلاعات انقباضی عضلات از نواحی حرکتی مغز و فیدبک های حسی حرکات از محیط و مقایسه ی این دو با هم و ارسال پیام های اصلاحی به دستگاه حرکتی در صورت عدم سازگاری اطلاعات دریافتی از مغز و محیط
- نواحی عملکردی **آنا تومیک مخچه** ← از نظر آناتومی مخچه به وسیله شیار عمیق به سه لوب تقسیم می شود :

۱. لوب قدامی (Paleocerebellum , Spinocerebellum)
۲. لوب خلفی (Neocerebellum , Cerebrocerebellum)
۳. لوب فلوکولونولر (Archicerebellum) ← قدیمی ترین بخش مخچه • همراه با دستگاه دهلیزی تکامل پیدا کرده و در کنترل تعادل بدن نقش دارد .
تقسیم بندی عملکردی طولی لوب های قدامی و خلفی (تایپ مجدد شکل ۵۶=۲ و ۳ گابتون)
تقسیم بندی لوب های قدامی و خلفی براساس عملکرد آن ها نیست بلکه بر اساس یک محور است . در تصویر 2-56 نمای خلفی مخچه بعد از چرخش انتهایی پایینی آن از موضع خود نشان داده شده است . بخشی از مخچه که به وسیله ی شیارهای سطحی متمایز می گردد ، کریمینه نام دارد .
در هر طرف کریمینه یک نیمکره ی مخچه ای بزرگ و برجسته به طور جانبی تعبیه شده که هر یک از آن ها به ناحیه ی بینابینی و جانبی تقسیم می شود .
عملکرد ها :

 - ✓ کریمینه : عملکردهای کنترلی مخچه برای حرکات عضلاتی محور بدن ، گردن شانه ها و باسن ها در این ناحیه قرار دارد .
 - ✓ ناحیه بینابینی : کنترل انقباضات عضلانی در قسمت های انتهایی اندام های فوقانی و تحتانی به ویژه دست ها ، پاها و انگشتان .
 - ✓ ناحیه ی جانبی : به دلیل ارتباط با کورتکس حرکتی مغز ، در طراحی کلی حرکات متوالی و زمانبندی

مدار عصبی مخچه :

قشر مخچه انسان در حقیقت صفحه ای چین خورده است که هسته های عمقی مخچه در عمق آن قرار دارد .

مسیر های ورودی مخچه :

 ۱. مسیر قشری - پل مغزی - مخچه ای : از قشرهای حرکتی ، پیش حرکتی و قشر حسی پیکری آغاز می شود ← از طریق هسته های پل مغزی و سایر مسیرهای پلی ← قسمت های جانبی نیمکره ی مقابل
 ۲. مسیر زیتونی - مخچه ای : از زیتون تحتانی شروع می شود ← به همه ی قسمت های مخچه می رود .
 ۳. مسیر دهلیزی - مخچه ای : از دستگاه دهلیزی و هسته های دهلیزی شروع می شود ← همه ی آن ها به لوب فلوکولونولر و هسته ی فستیجیال مخچه ختم می شود .
 ۴. مسیر مشبکی - مخچه ای : از قسمت های مختلف تشکیلات مشبک شروع می شوند ← عمدتاً در نواحی واقع در خط وسط مخچه (بیشتر در کریمینه) ختم می شوند .
 ۵. مسیر نخاعی - مخچه ای پشتی : عمدتاً در دوک های عضلانی و به میزان کمتری از سایر گیرنده های پیکری در سراسر بدن مانند GTO ، گیرنده های بزرگ لمسی بر روی پوست و گیرنده های مفاصل منشا می گیرند ← از طریق پایک تحتانی مخچه به کریمینه و نواحی بینابینی مخچه درست متناظر با نقشه ی توپوگرافیک خود ختم می شوند .
 ۶. مسیر نخاعی - مخچه ای شکمی : از شاخ قدامی نخاع که پیام های حرکتی به آن ارسال می شوند ، منشا می گیرد . نسخه ی وبران حرکتی شاخ قدامی ← از طریق پایک فوقانی مخچه ، به هر دو طرف مخچه می رود .

پیام های خروجی مخچه : هر پیامی بعد از ورود به مخچه تقسیم می شود و به دو طرف می رود :

 ۱. به طور مستقیم به یکی از هسته های عمقی
 ۲. به ناحیه ی متناظر از قشر مخچه که روی هسته ی عمقی قرار دارد . همه ی پیام های ورودی به مخچه در نهایت به هسته های عمقی ختم می شوند و در نهایت پس از ترک مخچه در دیگر قسمت های مغز توزیع می شوند .

مسیرهای اصلی وبران مخچه :

 ۱. شروع از کریمینه ← هسته های فستیجیال ← نواحی پل مغزی و بصل نخاعی ساقه ی مغز • این مدار با همکاری دستگاه تعادلی و هسته های دهلیزی برای کنترل تعادل بدن به کار می روند .
 ۲. شروع از ناحیه ی بینابینی مخچه ← هسته ی بینابینی (Interposed) ←
 - a. هسته های شکمی جانبی و شکمی قدامی تالاموس ← قشر مغز
 - b. چند ساختمان در خط وسط تالاموس ← هسته های قاعده ای
 - c. هسته ی قرمز و تشکیلات مشبک

هماهنگ کردن انقباضات متقابل عضلات آنتاگونیست و آگونیست در قسمت های محیطی اندام ها به ویژه در دست ها ، انگشتان و شصت کمک می کند .

 ۳. شروع از قشر جانبی نیمکره ی مخچه ← هسته های دندانان ای (Dentate) ← هسته های شکمی جانبی و قدامی تالاموس ← قشر مخ
این مسیر نقش مهمی در کمک به هماهنگ نمودن فعالیت های حرکتی متوالی که به وسیله قشر مغز شروع می شوند را دارد .

اختلال بالینی مخچه : (مهمترین علائم بیماری های مخچه ای)

 ۱. دیسمتری ← عدم توانایی تخمین در فاصله ی یک جسم و در نتیجه عدم توانایی رساندن انگشت به آن نقطه ی خاص
 ۲. آتاکسی ← دیسمتری به حرکات ناهماهنگ منتهی می شود که به آن آتاکسی می گویند ← تخریب Spinocerebellum
 ۳. هیپوتونی ← ضعف در قدرت ماهیچه ← تخریب هسته های عمقی مخچه به ویژه هسته های دندانان ای و بینابینی
 ۴. نارسایی پیشرفته (dysdiadochokinesia) ← در توالی حرکت ممکن است یک جزء حرکت بسیار زودتر یا دیرتر از موعد مقرر شروع شود ← تخریب لوب نئوسرولوم

۵. **دیزآرتری (dysarthria)** ← نارسایی پیشرفته در صحبت کردن : زیرا شکل گیری کلمات به توالی سریع و منظم تک تک حرکات عضلانی در حنجره ، دهان و دستگاه تنفس بستگی دارد . عدم هماهنگی عضلات صوتی موجب غیرقابل فهم شدن تکلم می شود . ← تخریب لوب Spinocerebellum
 ۶. **ترمور (لرزش) عمدی (در موقع حرکت)** ← لرزش هایی که در هنگام انجام یک کار به وجود می آید ← تخریب نئوسربلوم
ترمور پارکینسونی ← لرزش در حال استراحت
 ۷. **نیستاتگموس مخچه ای** ← نوعی لرزش کره ی چشم است که معمولاً در هنگام کوشش فرد در تثبیت چشم ها در روی منظره ای در یک طرف سر به وجود می آید ← تخریب لوب های فلوکولونولر
- * علائم تخریب یک طرفه مخچه ، در همان سمت بدن ظاهر می شود که به دلیل ضربدر دوباره ی مدار کورتیکال مخچه می باشد .

عقدہ های قاعدہ ای :

۱. همانند مخچه به تنهایی عمل نمی کنند بلکه در ارتباط نزدیک با قشر مغز و دستگاه حرکتی قشری - نخاعی عمل می کنند ولی عملکرد آن ها کاملاً با مخچه در این مورد متفاوت است .
۲. تمام این پیام های ورودی خود را از قشر دریافت می کنند و تقریباً تمام پیام های خروجی را نیز به قشر باز می گردانند .
۳. این عقده ها شامل : هسته ی دمدار ، پوتامن ، گلوبوس پالیدوس ، جسم سیاه و هسته ی زیرتالاموس می باشد .
۴. تقریباً تمام فیبرهای عصبی حرکتی و حسی متصل کننده ی قشر مغز و نخاع از میان توده های اصلی عقده های قاعدہ ای یعنی هسته ی دمدار و پوتامن عبور می کنند که به این توده ی فیبرهای عصبی کپسول داخلی مغز می گویند .
۵. **نقش عقده های قاعدہ ای** ← کنترل الگوهای پیچیده ی حرکتی :
 ا. کمک به قشر در اجرای ناخودآگاه اما همراه با الگوهای یادگرفته شده ی حرکتی
 ب. کمک به طراحی الگوهای موازی و متوالی حرکتی که ذهن برای انجام عملی هدفدار ، باید آن ها را کنار همدیگر قرار دهد ← مانند طراحی نقشه ی فرار در مواجهه با یک حیوان درنده ← ارتباط عقده های قاعدہ ای و به ویژه هسته ی دمدار با نواحی ارتباطی قشر مغز
نقش عقده های قاعدہ ای در کنترل شناخت توالی الگوهای حرکتی مدار دمدار :

- ✓ **Cognition (شناخت)** ← به فرآیندهای فکری مغز اشاره می کند که هم از ورودی های حسی به مغز و هم از اطلاعات ذخیره شده در حافظه کمک می گیرد • بیشتر اعمال حرکتی ما در نتیجه ی افکار ایجاد شده در ذهن هستند که این فرآیند را **کنترل شناختی فعالیت حرکتی** می گویند .
- ✓ **نقش اصلی در کنترل شناختی فعالیت حرکتی** ← هسته ی دمدار ← چون ۱. هسته ی دمدار تا درون تمام لوب های مغز گسترش می یابد . ۲. هسته ی دمدار تعداد زیادی از ورودی خود را از نواحی ارتباطی قشر مغز دریافت می کند • مناطقی که انواع مختلف اطلاعات حسی و حرکتی را جمعیت می دهند و به صورت الگوهای فکری قابل استفاده در می آورد .
- ✓ **ورود اطلاعات از قشر مغز به هسته ی دمدار** ← گلوبوس پالیدوس داخلی ← هسته های رله ی شکمی قدامی و شکمی جانبی تالاموس ← ارسال به نواحی پیش پیشانی ، پیش حرکتی و حرکتی مکمل و قشر مغز (اطلاعات به طور مستقیم به قشر حرکتی اولیه نمی روند) ← با ارسال پیام ها به نواحی فرعی حرکتی ، الگوهای متوالی حرکتی ساخته می شود نه تحریک حرکات تک تک عضلات

عملکرد نوروترانسمیترهای ویژه ی عصبی در عقده های قاعدہ ای :

- ۱) مسیر دوپامینی از جسم سیاه به استراتوم (هسته ی دمدار + پوتامن) :
 a. سلول دارنده ی گیرنده ی D_1 را تحریک می کند .
 b. سلول دارنده ی گیرنده ی D_2 را مهار می کند .
- ۲) ارتباط هسته ی Subthalamic با گلوبوس پالیدوس (Lentiform nucleus) :
 a. از G.P به S.T ← GABA و مهاری
 b. از S.T به G.P ← گلوآتامات و تحریکی
- ۳) خروجی از گلوبوس چالیدوس به تالاموس ← مهار ارتباط تحریکی تالاموس به کورتکس
- ۴) Subthalamic ← تحریک ارتباط تحریکی تالاموس به کورتکس

بیماری های مربوط به هسته های قاعدہ ای :

- ✓ ضایعات گلوبوس پالیدوس ← حرکات پیچ و تاب یا آتتوز (تایپ مجدد)
- ✓ ضایعات subthalamic ← حرکات پرتابی ناگهانی یا همی بالیسم
- ✓ ضایعات پوتامن ← حرکات تکانه ای یا Chorea
- ✓ ضایعات جسم سیاه ← بیماری پارکینسون :

○ علائم :

- سفتی (rigidity) در بیشتر عضلات بدن (افزایش Resting tone)
 - ترمور غیرارادی در هنگام استراحت
 - مشکل جدی در شروع حرکت
 - دلیل ← تخریب نورون های ملانین دار جسم سیاه ← عدم مهار Striatum ← افزایش فعالیت بوتامن ← خروج پیوسته ی پیام های تحریکی به دستگاه کنترل قشر حرکتی ← بروز علائمک
 - درمان علامتی ← تجویز ال - دوبا :
 - در مغز تبدیل به دوپامین می شود و تعادل طبیعی بین مهار و تحریک در هسته ی دمدار و بوتامن را برقرار می سازد .
 - به دلیل عبور نکردن دوپامین از سد خونی - مغزی ، از این ترکیب به جای آن استفاده می شود .
 - ✓ ضایعات ارستریاتوم ← بیماری کره هانتینگتون :
 - بیماری ژنتیکی است و در ۳۰ تا ۴۰ سالگی علائم آن بروز می کند .
 - علائم : حرکات یرسشی (تایپ مجدد) مفاصل ، حرکات پیشرونده ی شدید و بد شکل در کل بدن و دمانس (فراموشی شدید)
 - علت : از بین رفتن نورون های ترشح کننده ی GABA در هسته ی دمدار و بوتامن ← جسم سیاه و گلوبوس پالیدوس مهار نمی شوند ← فعالیت خود به خودی و انفجاری گلوبوس پالیدوس ← بروز علائم
- این جزوه با توجه به درسنامه ، جزوات کلاسی و با استعانت و یاری دکتر گایتون نوشته شده است . امید است که با پیشنهادات و انتقادات خود ما را در آماده سازی جزوات پره انترنی و دستیاری یاری فرمائید !

اعصاب تشکیلات مشبک

تشکیلات مشبک ← در ارتباط با سختی عضلانی (Spaticity) و رفلکس های کششی

نورون های آن ← دارای فیبرهای سروتونرژیک ، نورآدرنرژیک و آدرنرژیک

Reticular Activating System (سیستم فعال کننده مشبک) ← در ارتباط با حالت هوشیاری ، آگاهی و درک حس ها

تالاموس ←

• اپی تالاموس : مرتبط با سیستم بویایی

• شکمی یا قدامی ← عمل : نامشخص

• خلقی یا پشتی ← هسته های آن مرتبط با

○ تمامی نئوکورتکس: هسته های خط وسط و داخل تیغه ای : هسته های تصویر شونده غیراختصاصی

○ قسمت های خاصی از نئوکورتکس و لیمبیک ← تصویر شونده اختصاصی

○ هسته های رله کننده حس اختصاصی : منتقل کننده ایمپالس های شنوایی و بینایی

○ هسته های مرتبط با مکانیسم های کنترلی محیط بر : مرتبط با حافظه جدید و هیجانان

○ هسته های مرتبط با اعمال جمع بندی کننده ← مرتبط با اعمالی از قبیل زبان

الکتروانسفالوگرام : منحنی ثبت شده از فعالیت الکتریکی مغز ← عمدتاً فعالیت سطحی ترین لایه های ماده خاکستری قشر مغز

الکتروکورتیکوگرام (ECG) : منحنی ای که با قرار دادن الکترودهایی روی سطح قشر (Cortex) مغز ثبت می شود .

امواج مغز : ویژگی های آن ها : وابسته به فعالیت های قشر مغز • عمدتاً نامنظم ، بدون طرح خاص • اما در بعضی موارد طرح های خاص داریم :

✓ در بعضی اختلالات مثل صرع

✓ در افراد طبیعی ← امواج : ۱. آلفا • ۲. بتا • ۳. دلتا • ۴. دلتا

شرایط لازم برای ایجاد امواج مغزی :

۱. آلفا :

أ. بیداری ← در خواب عمیق این امواج را نداریم .

ب. بسته بودن چشم ها ← باز شدن چشم ها = قطع α و شروع β

ج. حالت آرامش و استراحت مغزی ← فعالیت ذهنی = قطع α و شروع β

قابل ثبت در : عمدتاً ناحیه Occipital ، همچنین Parietal و Frontal

۲. بتا : در صورت فعالیت بیش از حد CNS یا فشارهای روانی

قابل ثبت در : افراد با چشمان باز و عمدتاً در Parietal و Frontal

۳. تتا :

أ. در کودکان : در نواحی Parietal و Temporal

ب. در بالغین : در جریان استرس ها ، هنگام یأس و سرخوردگی (شکست عشقی !)

قابل ثبت در : اکثر بیماری ها با اختلالات مغزی بویژه دژنراتیو مغز

۱. دلتا :

أ. ایجاد در ۱. خواب بسیار عمیق • ۲. شیرخواران • ۳. در بیماری های شدید مغزی

ب. شامل تمام امواج الکتروانسفالوگرام با فرکانس زیر ۳.۵ سیکل در ثانیه

ج. در قشر مغز ، مستقل از نواحی پایین تر از جمله تالاموس می تواند بوجود آید .

د. دارای بیشترین ولتاژ (۲ تا ۴ برابر سایر امواج) و کمترین فرکانس

مقایسه فرکانس امواج با هم : (Min) دلتا > تتا > آلفا > بتا (Max)

خواب

تفاوت خواب با اغما ←

✓ خواب : با تحریکاتی از قبیل تحریکات جنسی می توان فرد را بیدار کرد .

✓ اغماء : نمی توان با تحریکات فرد را بیدار کرد .

انواع خواب : (به صورت یکی در میان تکرار می شوند)

• REM

• Non REM

۱. خواب با امواج آهسته یا Non REM : قسمت اعظم خواب • خواب آرامش بخش • در طی آن کاهش : تونوس رگ های محیطی ، فشار خون ، تعداد تنفس ، BMR ، فعالیت سیستم سیمپاتیک و ... را داریم • به آن خواب بدون رویا نیز می گویند ← در حالی که بعضی از رویاها در این نوع خواب دیده می شود • چشم در طی آن فاقد هرگونه حرکت . دارای ۴ مرحله : که فرکانس امواج از مرحله ۱ تا ۴ در حال کاهش است .

۱. مرحله اول : خواب بسیار سبک ، امواج با ولتاژ کم ← این امواج به صورت دوره ای توسط امواج سینوسی شکل α به نام دوک های خواب قطع می شود .

۲. مرحله ۲ و ۳ : امواج آهسته مغزی ← فرکانس آن ها در حال کاهش • فرکانس آن ها در حال کاهش • بنابراین شکل صفحه ۲۶۱ درسامه (تایپ مجدد) : در این دو مرحله امواج تتا داریم .

۳. مرحله ۴ : امواج تتا (که کمترین فرکانس را دارند)

* در خواب Non REM : امواج آلفا را به صورت دوک های خواب داریم .

* ظهور امواج دلتا و تتا در خواب : طبیعی • در بیداری : نشانه اختلال عملکرد مغز

۲. خواب REM : Rapid Eye Movement : خواب با حرکات سریع چشم ها (حرکت به صورت چرخشی) • طرح امواج مغزی مشابه طرحی است که در حالت بیداری و هوشیاری داریم (سریع و همزمان) • مغز ← فعال ← به آن خواب Paradox هم می گویند • این مرحله به صورت دوره ای هر ۹۰ دقیقه یک بار ، به مدت ۵ تا ۳۰ دقیقه تکرار می شود • در آن پتانسیل فاز یک بلند (به نام اسپایک های PGO) به صورت گروه های ۳ تا ۵ تایی داریم ← منشا : نورون های کولینرژیک پل مغزی .

مسیر حرکتی اسپایک ها : نورون های کولینرژیک پل مغزی ← جسم زانویی خارجی ← قشر پس سری

* اسپایک های PGO : Ponto – Geniculate – Occipital • آغازگر خواب REM • به خاطر تخلیه نورون های کولینرژیک پل مغزی به وجود می آید .

کاهش تونوس ماهیچه ها به خصوص ماهیچه های گردن • حرکات نامنظم عضلانی

ضربان قلب و تنفس : نامنظم ← از ویژگی های حالت رویا

* تفاوت رویای خواب REM با Non REM : در به یادآوردن رویاها ← رویاهایی که در خواب REM می بینیم می توانیم به یاد آوریم اما در Non REM نه !

* بیدار شدن فرد در REM با تحریکات حسی مشکلتر از خواب Non REM ← * * در هنگام صبح فرد به طور خود به خودی در مرحله خواب REM بیدار می شود .

توزیع مراحل خواب در یک فرد بالغ و جوان :

✓ شروع خواب با خواب Non REM : مراحل ۳ و ۴ آن : ۷۰ تا ۱۰۰ ساعت طول می کشد ← فرد وارد خواب REM می شود .

✓ با نزدیک شدن به صبح :

○ مدت مراحل ۳ و ۴ خواب Non REM : کاهش

○ خواب REM : افزایش

✓ در افراد پیر ← میزان خواب REM کاهش

✓ در خستگی زیاد ← میزان خواب REM کاهش

✓ خواب REM در

○ نوزادان نارس ← ۸۰٪ کل خواب

○ نوزادان کامل ← ۵۰٪ کل خواب

○ بالغین ← ۲۵٪ کل خواب

✓ در کودکان : کل خواب و همچنین مرحله ۴ خواب Non REM طولانی تر از بالغین

مراکز نورونی مربوط به خواب :

۱. ناحیه دیانسفالی خواب ← در هیپوتالاموس خلفی + هسته های Intralaminar و قدامی هیپوتالاموس

تحریک :

✓ با فرکانس کم ← خواب با امواج آهسته

✓ با فرکانس بالا ← بیداری

۲. منطقه همزمان کننده ی بصل النخاعی ← در تشکیلات مشبک بصل النخاعی در سطح Nucleus Tractus Solitarius

تحریک :

✓ با فرکانس کم ← خواب با امواج آهسته

✓ با فرکانس بالا ← بیداری

۳. Basal Forebrain ← ناحیه Preoptic • تحریک ← خواب عمیق

در طی خواب REM: هسته های زیر مهار می شوند:

- لوکوس سرلئوس ← دارای نور آرنالین
- رافه (Raphe) ← دارای سروتونین

نورون های گابارژیک هسته های مشبک پل مغزی (شروع کننده ی اصلی خواب REM):

✓ تحریک نورون های کولینرژیک

✓ مهار نورون های سروتونینی و نورآدرنرژیکی

مواد خواب آور: Maramyl Peptides ← ماده ای موجود در دیواره سلولی باکتری، اینترلوکین - I، آدنوزین، پروستاگلاندین D₂، آنتاگونیست های سروتونین (مثل دیتانسرین)

مواد بیدار کننده: پروستاگلاندین E₂، ملاتونین، آگونیست های سروتونین، آنتاگونیست آدنوزین (کافئین)

* تحریکات یکنواخت و منظم و تکراری ← باعث به خواب رفتن انسان می شود.

اختلالات خواب:

✓ Insomnia: بی خوابی ← اختلال خواب ناکافی یا خواب غیراستراحت بخش

درمان: با قرص های خواب مثل بنزودیازپین ها ← درمان موقتی

✓ بی خوابی فامیلی کشنده ← بیماری ارثی اتوزومی غالب: کاهش شدید نورون ها + gliosis در هسته های تالاموس ← اختلال در اعمال خودمختار و حرکتی، دمانس و مرگ

✓ اختلالاتی که در خواب Non REM وجود دارد نه در REM:

○ Somnambulism: راه رفتن خواب ← راه رفتن با چشمان باز به طوری که به موانع برخورد نمی کنند. در کودکان و مذکر ها شایعتر

○ Nocturnal enuresis: ادرار در خواب

○ کابوس های شبانه

✓ Narcolepsy ← علت نامعلوم • تمایل شدید و غیرقابل مقاومت برای خواب در طی فعالیت های روزانه • در بعضی مواقع شروع این حالت با خواب REM!

* در افراد طبیعی ← شروع خواب با خواب Non REM

✓ Sleep apnea: کاهش بیش از حد تونوس عضلات مجاری هوایی ← انسداد مجاری هوایی • شایع در افراد مسن • پیشگیری از این حالت: نخوابیدن افراد به پشت، پرهیز از استفاده از مواد تضعیف کننده تنفسی مثل داروهای خواب آور و الکل، اعمال فشار مثبت به مجاری هوایی

✓ اختلال در رفتار همراه با حرکات سریع چشم ها ← در خواب REM ← هیپوتونی عضلات نداریم ← فرد مبتلا: مانند گربه هایی که لوکوس سرلئوس آن ها تخریب شده رویاهای خود را ایفای نقش می کنند. • درمان: بنزودیازپین

Autonomic Nervous System: اعمالی که انجام می دهد در جهت هموستاز • کنترل کنند هقسمت اعظم اعمال احشا ها • بارزترین ویژگی آن ها ← شدت و سرعت

عمل در اثر روی اعمال احشایی • دو قسمت عمده آن: پاراسمپاتیک و سمپاتیک + سیستم عصبی انتریک موجود در لوله گوارش

مراکز فعال کننده ANS: نخاع، تنه مغزی، هیپوتالاموس • قشر مغز + قشر لیمبیک: موثر روی ANS

عمل ANS: عمدتاً بوسیله ی رفلکس های احشایی

نورون های ANS:

✓ پیش عقده ای: جسم سلولی واقع در ستون خاکستری بینابینی - جانبی نخاع • از اولین قطعه ی سینه ای تا سومین یا چهارمین قطعه کمری ← در تمامی قطعات نخاعی نورون های پیش عقده ای نداریم.

✓ پیش عقده ای: آکسون آن ها ← فیبرهای بدون میلین C

* مسیر نورون حرکتی عضلات اسکلتی: متشکل از یک نورون

* خروج آکسون پیش عقده ای سمپاتیک از نخاع ← از طریق ریشه قدامی در کنار نورون حرکتی ← بلافاصله پس از خروج: از طریق White Ramus Communication از شاخ قدامی جدا شده ← به عقده سمپاتیک رفته ← سیناپس با نورون پس عقده ای عقده های موجود در نزدیکی قطعه های نخاع گردنی و خاجی در دو طرف نخاع ← زنجیره سمپاتیک

ارتباط بین عقده های سمپاتیک: از طریق آکسون نورون های پیش عقده ای

پایان نورون پیش گانگلیونی:

• در Sympathetic Chain

• Prevertebral ganglion: شامل عقده های مزانتریک فوقانی و تحتانی، سیلیاک

- بعضی از آن ها : مستقیماً بدون دادن سیناپس به Adrenal Gland می رسند ← سیناپس با سلول های تغییر یافته ترشح کننده (منشا جنینی : بافت عصبی • دارای فیبرهای عصبی تکامل نیافته) اپی نفرین و نور اپی نفرین و دوپامین (این سلول ها همان نورون های پس عقده ای هستند) ← قسمت مرکزی فوق کلیه ← یک عقده سمپاتیکی

: Gray Ramus Communication

- مسیر حرکت : از گانگلیون به اعصاب نخاعی
- محل عبور آکسون نورون پس گانگلیونی

White Ramus Communication

- مسیر حرکت : از اعصاب نخاعی به گانگلیون
- محل عبور آکسون نورون پیش گانگلیونی

* بعضی فیبرهای پس عقده ای سمپاتیکی ← از طریق Gray Ramus C. ورود به اعصاب حرکتی نخاع ← فیبرهای نازک C هستند که کنترل کننده عروق خونی , غدق و عضلات راست کننده مو هستند .

توزیع فیبرهای سمپاتیکی : وابسته به منشاء جنینی هر اندام ← منشا جنینی قلب : گردن • قلب دریافت کننده فیبرهای زیادی از زنجیره سمپاتیکی بخش گردن

- قطعه اول نخاع سینه ای ← حرکت به سمت بالا و ورود به سر
 - قطعه دوم نخاع سینه ای ← ورود به گردن
 - قطعه سوم , چهارم , پنجم و ششم نخاع سینه ای ← ورود به سینه
 - قطعه ۷ , ۸ , ۹ , ۱۰ , ۱۱ نخاع سینه ای ← ورود به شکم
 - ۱۲ سینه ای + اول و دوم کمری ← ورود به پا
- پاراسمپاتیکی ← کراینوساکرال (جمجمه ای - خاجی) :

Sympathic : فاقد قطعه های Sacral

Sacral : Parasympathic (بیشتر S2 و S3 + بعضی مواقع S4 , S1) + Cranial شامل اعصاب (بخش کرانیال عصب دهی ساختارهای واقع در سر) :

- ✓ III ← اسفنکترها , عضلات تنگ کننده مردمک , عضلات مزگانی چشم
 - ✓ VII ← غدد اشکی , بینی , زیرفکی
 - ✓ IX ← غده پاروتید
 - ✓ واگ (X) ← ساختارهای واقع در سینه و بالای شکم
 - ✓ S2 , S3 ← کولون نزولی , رکتوم , مثانه , قسمت های تحتانی حالب ها + اندام های تناسلی خارجی (عامل Erection آلت تناسلی)
- Ganglion های پاراسمپاتیکی ← داخل دیواره اندام های احشایی ← فیبرهای Post ganglion : کوتاه

جسم سلولی نورون های Post ganglionic :

✓ پاراسمپاتیکی : جدار اندام های احشایی

✓ سمپاتیکی : در گانگلیون های Prevertebral و Postvertebral

سیستم عصبی خودمختار :

✓ کولینرژیک ← آزاد کننده Ach

✓ نورآدرنرژیک ← آزاد کننده نور اپی نفرین

کولینرژیک :

✓ تمامی نورون های پیش گانگلیونی (سمپاتیکی + پاراسمپاتیکی)

✓ نورون های پس گانگلیونی

○ پاراسمپاتیکی (تمام آن ها)

○ سمپاتیکی ← عصب دهنده به غدد عروق • عصب دهنده به عروق خونی ای که در بعضی از عضلات اسکلتی ختم می شوند • عصب دهنده به عضلات

راست کننده مو

← تمام نورون های پاراسمپاتیکی ← کولینرژیک

Ach ← فعال کننده دو نوع رسپتور :

✓ موسکارینی ← موجود در تمام سلول هایی که بوسیله نورون های کولینرژیک تحریک می شوند .

✓ نیکوتینی ← موجود در تمام سیناپس های بین نورون های پیش عقده ای و پس عقده ای سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی .

رسپتور آدرنرژیک :

✓ α (یک و دو)

✓ β (یک و دو)

نوراپی نفرین ← گیرنده α را بیشتر از β تحریک می کند .

اپی نفرین ← هر دو گیرنده را به یک میزان تحریک می کند .

اثرات تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک روی اندام ها ک

• چشم : ۲ عامل از چشم که تحت تاثیر ANS است :

○ باز و بسته کردن مردمک :

▪ سمپاتیک ← انقباض عضلات شعاعی عنبیه ← افزایش قطر مردمک (Mydriasis)

▪ پاراسمپاتیک ← انقباض عضلات حلقوی عنبیه ← Myosis • محرک این عمل ← ورود نور شدید به چشم

○ میزان کردن عدسی : تقریباً کاملاً وابسته به پاراسمپاتیک • انقباض عضلات مژگانی ← شل شدن Zonular lig. ← افزایش تحدب عدسی

• غدد :

○ تحریک پاراسمپاتیک ← اثر روی غدد برون ریز مثل غدد گوارشی بخصوص غدد بخش فوقانی لوله گوارش (دهان و معده) ← افزایش ترشحات آبکی

○ تحریک سمپاتیک ←

▪ تشکیل ترشحات غلیظ ← میزان زیادی آنزیم و موکوس

▪ تنگ شدن رگ های محیطی ← کاهش میزان ترشح غدد

○ غدد عرق :

▪ تحریک سمپاتیک : افزایش ترشح عرق

▪ تحریک پاراسمپاتیک : بی تاثیر

○ فیبرهای سمپاتیکی غدد عرق : عمدتاً کولینرژیک • به جز فیبرهای آدرنرژیک که به کف دست می روند .

• گوارش :

○ تحریک پاراسمپاتیک : افزایش حرکات دودی + شل شدن اسفنگترها ← افزایش حرکت غذا به طرف جلو

○ تحریک سمپاتیک : مهار حرکات دودی + انقباض اسفنگترها ← کاهش حرکت غذا و ترشحات لوله گوارش که می تواند موجب یبوست شود .

• قلب :

○ تحریک سمپاتیک : افزایش تعداد ضربان قلب و قدرت انقباضی

○ تحریک پاراسمپاتیک : کاهش تعداد ضربان قلب و قدرت انقباضی

• عرق خونی :

○ تحریک سمپاتیک : اکثر عروق خونی ← تنگ می شوند . از جمله در احشای شکمی ، پوست دست و پاها

○ تحریک پاراسمپاتیک ← عمدتاً بی تاثیر ، در بعضی مناطق = باعث گشاد شدن عروق (مثل ناحیه سرخ شدن صورت)

نقش غدد فوق کلیه :

تحریک سمپاتیک ← تحریک ترشح اپی نفرین و نور اپی نفرین از بخش مرکزی فوق کلیه ← تحریک اندام های هدف ^{به صورت مستقیم} ← تحریک سمپاتیک

* این دو مسیر می توانند جایگزین هم شوند

در صورت تخریب مسیر سمپاتیک به اندام ها ← تحریک آن ها توسط هورمون های فوق کلیه و حالت برعکس آ»

بعضی از اندام ها توسط سمپاتیک عصب دهی نمی شوند ← تحریک توسط هورمون ها

فعالیت بخش کولینرژیک ←

✓ فعالیت پاراسمپاتیک : افزایش فعالیت روده ، ترشح معدی ، شل شدن اسفنگترها ← در جفت افزایش هضم و جذب مواد

✓ به آن سیستم عصبی آناپولیک هم می گویند .

✓ از انتهای اعصاب کولینرژیک : علاوه بر Ach , VIP هم ترشح می شود که تسهیل کننده اثرات پس عقده ای Ach (!)

فعالیت بخش آدرنرژیک ← آماده سازی فرد برای یک حالت اورژانسی ← گشاد شدن مردمک ها ، افزایش ضربان قلب و فشار خون ، تنگ شدن عروق پوستی ، کاهش آستانه

تحریک در تشکیلات مشبک ← افزایش حالت هوشیاری : افزایش گلوکز و اسید چرب آزاد در خون ← افزایش انرژی در دسترس بدن

تاثیر سمپاتیک روی تنظیم گرما : از طریق کنترل تعریق و جریان خون به پوست

اکثر رفلکس های سمپاتیکی لوله گوارش : محدود موضعی ← وارد نخاع نمی شوند : عقده های سمپاتیک (عمدتاً جلوی مهره ای) → لوله گوارش (بالعکس)

ویزیکول های گرانول دار نورون های نورآدرنرژیک پس عقده ای :

✓ کوچک : ATP , نور اپی نفرین

✓ بزرگ : نوروپپتید Y

سیگنال های هیپوتالاموس : کنترل مراکز خودمختار تنه مغزی

مسیر کنترل پاسخ های رفتاری : هیپوتالاموس ← هسته های مشبک تنه مغزی ← سیستم عصبی خودمختار ← اثر روی عملکرد بدن
عملکرد نادرست مراکز بالایی کنترل کننده ی تنه مغزی مثل هیپوتالاموس ← اختلالات ناشی از ANS : تپش قلب , زخم پپتیک معده و دوازدهه , یبوست , حمله های قلبی
اعمال هیپوتالاموس : کنترل بسیاری از شرایط داخلی بدن مثل : دمای بدن , اسمولالیته مایعات بدن , میل به خوردن و آشامیدن , وزن
تنظیم دما :

✓ بخش جلویی (قدامی) ← پاسخ به گرما ← گشاد شدن عروق پوستی و تعریق

✓ بخش عقبی (Preoptic) ← پاسخ به سرما ← لرزیدن

تنظیم قلبی عروقی : (اثر روی مرکز کنترل کننده ی قلبی - عروقی در ناحیه مشبک بصل النخاعی و پل مغزی)

✓ تحریک Preoptic : کاهش فشار شریانی و ضربان قلب

✓ تحریک خلفی و جانبی : افزایش فشار شریانی و ضربان قلب

ریتم Coreardian : (تایپ مجدد)

اعمالی به صورت نوسانات دوره ای مرتبط با دوره روز - شب حداکثر موجودات زنده در طی ۲۴ ساعت ← مثل ترشح هورمون های هیپوفیزی (ACTH) • سیکل خواب و بیداری

• ترشح ملاتونین از اپی فیز • کنترل آن : عوامل هورمونی و عصبی

Suprachiasmatic nucleus (SCN) : Pace Maker این دوره ها در این هسته قرار دارد .

فیبرهای عصبی شبکیه ای - هیپوتالاموسی (رتینو هیپوتالامیک) : ارسال کننده اطلاعات مربوط به چرخه روشنایی - تاریکی به SCN

تنظیم اشتها : تحت تاثیر دو ناحیه ←

✓ تحریک اشتها ← Feeding Center ← در هسته Bed nucleus of Median forebrain bundle (هسته تختخوابی دسته مغز میانی قدامی)

✓ مهار کننده اشتها ← مرکز سیری ← در هسته ی شکمی میانی (Ventrolateral)

Feeding Center : به طور مداوم فعال , فعالیت آن به صورت زودگذر توسط مرکز سیری مهار می شود .

• تحریک ← رفتار تغذیه ای

• مهار ← بی اشتهایی

مرکز سیری :

• تحریک ← قطع شدن خوردن

• انهدام ← پرخوری : در صورت زیاد بودن غذا ← سندرم چاقی هیپوتالاموسی

دیگر نواحی هیپوتالاموسی موثر بر اشتها :

• هسته پاراونتریکولار : تحریک ← مهار خوردن • انهدام ← پرخوری

• هسته پشتی میانی : تحریک ← افزایش میل به غذا • انهدام ← کاهش میل به غذا

• هسته قوسی شکل

* تجمع پلی پپتید ها در هیپوتالاموس ← تنظیم اشتها

پلی پپتیدهای افزایش دهنده ی اشتها : نوروپپتید Y , Pro , وابسته به آگوتی (AGRP) , اورکسین A و B (OREXIN) , MCH : هورمون متراکم کنند ملاتین گرلین (Gherlin)

پلی پپتیدهای کاهش دهنده ی اشتها : مشتقات پرواوپیوملانوکورتین (POMC) ← هورمون محرک ملانوسیتی α (α MSH) و ماده ترانسکرپت تنظیم شونده توسط

کوکائین - آمفتامین (CART) , CRH , هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین

* کاتکول آمین ها + چربی قهوه ای (فرمی از چربی که دارای عصب گیری سمپاتیک است) ← موثر در تنظیم وزن

آمفتامین و داروهای کاهش دهنده اشتها ← آزاد کردن نور اپی نفرین در CNS ← کاهش اشتها

۵ فرضیه در مورد کنترل غذا خوردن :

۱. فرضیه لیپوستاتیک :

ترشح هورمون لپتین ← توسط بافت چربی متناسب با میزان چربی در بافت

افزایش دریافت غذا , کاهش مصرف انرژی ← افزایش تجمع چربی در بافت چربی ← افزایش سنتز هورمون لپتین ← افزایش غلظت لپتین در پلاسما ← اثر روی گیرنده

های لپتین در هیپوتالاموس ← مهار دریافت غذا

افزایش چربی خون ← کاهش اشتها

لپتین :

- مهار تولید نوروپپتید Y ← کاهش اشتها
- تحریک ترشح POMC ← کاهش اشتها

۲. فرضیه **glucostatic** :

فعالیت مرکز سیری در هسته های **Ventromedial** ← تحت تاثیر میزان مصرف گلوکز توسط نورون های موجود در این مرکز هیپوگلیسمی : کاهش مصرف گلوکز توسط سلول ها ← کاهش اختلاف شریانی - وریدی غلظت گلوکز خون ← کاهش فعالیت مرکز سیری ← افزایش اشتها
افزایش گلوکز خون ← افزایش مصرف گلوکز ← افزایش فعالیت مرکز سیری ← مهار مرکز تغذیه ← کاهش اشتها
Polyphagia = پرخوری ← در افراد مبتلا به دیابت قندی : گلوکز خون ↑ , استفاده از سلول ها از گلوکز ↓ ← کاهش فعالیت مرکز سیری ← افزایش اشتها

۳. فرضیه آمینوستاتیک : افزایش اسیدهای آمینه خون ← اثر روی هیپوتالاموس ← کاهش غذا خوردن

۴. فرضیه ترموستاتیک :

کاهش دمای بدن پایین تر از حد معین (**Set Point**) ← تحریک اشتها

افزایش دمای بدن بالاتر از **Set Point** ← مهار اشتها

۵. فرضیه پپتید لوله گوارش (**gut peptide**) :

خوردن غذا ← آزاد شدن پلی پپتید در لوله گوارش ← اثر روی هیپوتالاموس ← تغییر در میل به خوردن غذا ..

هورمون های لوله گوارشی مهار کننده اشتها : سوماتوستاتین , CCK , پپتید شبیه گلوکاگون , پپتید YY

هورمون **gherbin** ← سلول ترشح کننده : سلول های **Oxyntic** معده و به مقدار کم سلول های روده • ترشح ← مخصوصاً در روزه داری • تحریک غذا خوردن

اثر لپتین روی اشتها : طولانی مدت • اثر پپتیدهای لوله گوارش : کوتاه مدت

خوردن غذا :

✓ تحریک گیرنده های کششی معده ← فعال شدن فیبرهای حسی مرکز بر عصب واگ ← مهار غذا خوردن

✓ ترشح هورمون انسولین ← مهار غذا خوردن

جدول صفحه ۲۶۸ قدیم (تایپ مجدد)

قطع اعصاب معده ← بی تاثیر روی میزان غذای دریافتی !

تنظیم آب بدن توسط هیپوتالاموس : از دو راه :

۱. کنترل دفع آب از راه ادرار

۲. ایجاد احساس تشنگی

تغلیظ بیش از حد مایعات بدن ← تحریک نورون های ناحیه **Supra Optic** ← اثر روی هیپوفیز قدامی ← ترشح **ADH** (یا همان وازوپرسین) ← کاهش دفع ادرار

تنظیم احساس تشنگی :

۱. اسمولالیته پلاسما ← افزایش فشار اسمزی پلاسما ← افزایش مقدار مصرف آب

۲. حجم مایع خارج سلولی (عمدتاً از طریق سیستم رنین - آنژیوتانسین) ← کاهش آن ← افزایش مقدار مصرف آب

سیستم رنین آنژیوتانسین : هیپوولمی مایع خارج سلولی ← افزایش ترشح رنین ← افزایش آنژیوتانسین ۲ در گردش خون ← اثر روی **Subfornical organ** واقع در دیانسفال

← تحریک مراکز عصبی مرتبط با تشنگی

تحریک هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس ← ترشح هورمون اکسی تونین (افزایش انقباضات رحم , خروج شیر از پستان) از هیپوفیز خلفی

در تولید هیجانان ← سیستم لیمبیک و هیپوتالاموس

ویژگی هیجانان :

۱. به صورت ارادی تولید نمی شوند یا از بین نمی روند .

۲. پاسخ های هیجانی ← طولانی : به خاطر تخلیه طولانی مدت مدارهای لیمبیک بعد از تحریک

ترس : تحریک هسته های آمیگدالوئید و هیپوتالاموس ← ایجاد واکنش ترس :

دیدن صورت های ترسناک ← فعال شدن هسته آمیگدال سمت چپ ← واکنش ترس

خشم و آرامش : در افراد طبیعی بین خشم و **Placidity** (آرام بودن) تعادل وجود دارد .

بعضی ضایعات ← بهم زدن این تعادل به یکی از این صورت :

✓ ناچیزترین محرک ها ← ایجاد حملات خشم شدید

✓ آسیب رسان ترین محرک ها ← ☺

احتمالاً: هورمون های گنادی ← موثر روی رفتارهای تهاجمی

← در حیوانات نر:

- اخته کردن (عقیم کردن) ← کاهش تهاجم
- اندروژن ها ← افزایش تهاجم

Motivation ← انگیزه:

تعبیه الکترودهایی در بعضی قسمت های مغز که با فشردن پدالی باعث تحریک آن قسمت می شود ← فشردن پدال ← تحریک مغز ←

۱. تحریک منجر به فشردن مکرر پدال می شود (سیستم Reward)

۲. تحریک ← اجتناب فرد از فشردن دوباره پدال (سیستم Punishment)

۱. مناطق مربوطه: نواری که از قشر پیشانی مغز شروع شده ← هیپوتالاموس ← هسته تگمنتوم مغز میانی

بیشترین دخالت در این مسیر مربوط به: مسیر دوپامینرژیک از هسته تگمنتوم شکمی به هسته Accumbens در بخش شکمی جسم مخطط (Striatum) ←

✓ بلوک رسپتورهای پس سیناپسی دوپامین D3 ← کاهش خود تحریکی

✓ آگونیست های دوپامینی ← افزایش خود تحریکی

۲. مناطق مربوطه ← بخش جانبی هیپوتالاموس خلفی، قسمت پشتی مغز میانی، قشر انتورینال.

تحریک سیستم پاداشی ← ایجاد انگیزه قوی برای یادگیری (مثل یادگیری MAZE)

اعتیاد: مرتبط با سیستم پاداش مخصوصاً هسته Accumbens و نوروں های دوپامینرژیک مزوکورتکس (که از مغز میانی به هسته accumbens و قشر پیشانی می رسند)

داروهای اعتیاد آور ← افزایش میزان دوپامین در دسترس گیرنده های D3 هسته Accumbens ← تحریک سیستم پاداشی مغز

داروهای آرامش بخش (مثل گلرپرومازین) ← مهار مراکز پاداش و تنبیه ← کاهش واکنش پذیری عاطفی

رفتار جنسی: تنظیم ← هیپوتالاموس و سیستم لیمبیک:

در گربه ها و میمون های نر ← ضایعه در قشر pimform (واقع در روی آمیگدال) ← افزایش میل جنسی

در حیوان ماده:

✓ بر خلاف حیوان نر: ضایعات آمیگدال: عامل افزایش میل جنسی نیست.

✓ برداشتن نفوکورتکس قشر لیمبیک ← کاهش میل جنسی.

تقسیم بندی حافظه از نظر فیز یولوژیک:

۱. صریح یا اخباری یا قابل بیان (Declarative) یا تشخیصی.

۲. مفهومی یا تلویحی (Implicit) یا غیر اخباری.

۱. صریح (Explicit): مرتبط با هوشیاری و آگاهی • برای ذخیره شدن نیازمند هیپوکامپ و بخش های لوب های گیجگاهی میانی مغز

دو نوع حافظه صریح:

• حافظه وقایع ضمنی (episodic) ← حافظه برای وقایع

• حافظه معنایی (Semantic M.)

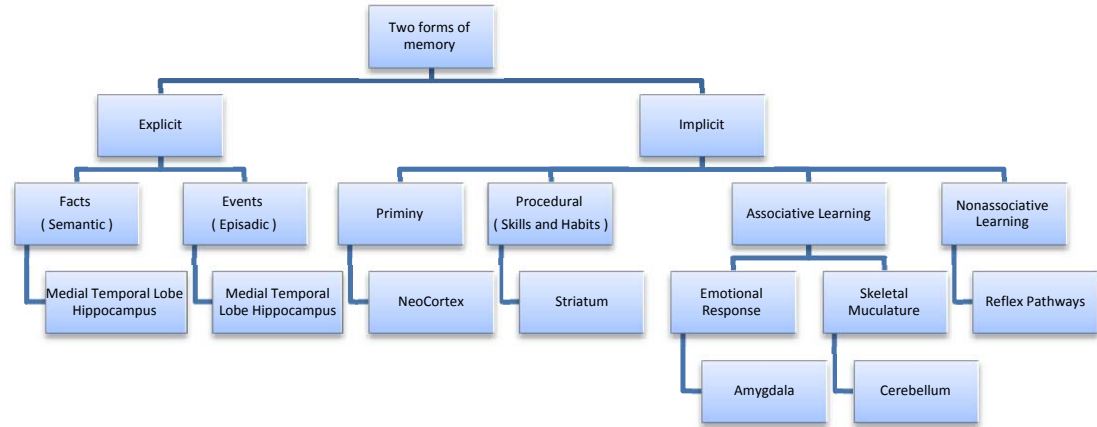
۲. حافظه مفهومی: ۴ نوع:

۱. حافظه اجرایی: شامل مهارت ها و عادت هایی که پس از یادگیری به صورت ناخودآگاه در می آیند.

۲. حافظه شروع کننده (Priminy): تسهیل شناخت کلمات و اشیا بوسیله مواجهه قبلی با آن ها (به یاد آوردن یک کلمه پس از ارائه چند حرف اول آن)

۳. یادگیری غیرارتباطی (nonassociative): یادگرفتن آموزشی درباره ی یک محرک!

۴. یادگیری ارتباطی (associative): فراگرفتن ارتباط یک محرک با تحریک دیگر ← شرطی شدن کلاسیک



Working Memory (حافظه فعال یا کاری) : حافظه کوتاه مدت ← در اختیار مغز قرار گرفتن اطلاعات به صورت لحظه ای برای تصمیم گیری ← بعد از آن یا اطلاعات پاک

می شود یا به حافظه بلند مدت تبدیل می شود • محل آن : قشر جلوی پیشانی (Prefrontal)

اساس این حافظه : تغییر در ساختار سیناپس ها

✓ کوتاه مدت : تغییری کوتاه مدت که منجر به تسهیل یا مهار پیش سیناپسی می شود .

✓ حافظه بلند مدت : افزایش توانایی سیناپس ها در انتقال سیگنال ها

در حافظه بلند مدت : فعال شدن ژن ← تولید Pro ها ← تغییرات فیزیکی در سیناپس ها

عواملی که مانع این پروتئین سازی می شوند ← مانع تغییر در قدرت سیناپسی ← مانع ایجاد حافظه بلند مدت

در حیوانات : ۵ دقیقه (نه بیشتر) پس از هر آموزش ← دریافت شوک الکتریکی ، قرار گرفتن در معرض هیپوترمی ، دریافت ماده ای که ساخت Pro را مهار می کند ← مانع ایجاد حافظه بلند مدت (برای آن آموزش)

در انسان : از دست دادن حافظه برای وقایعی که بلافاصله بعد از آن فرد دچار ضربه مغزی می شود یا در معرض شوک قرار می گیرد ← فراموشی قبلی یا retrograde

amnesia ← در انسان طولانی تر از حیوان

هیپوکامپ و حافظه : در بیماران مبتلا به صرع : برداشتن هیپوکامپ ← ناتوانی مغز در تبدیل حافظه کوتاه مدت کاری به حافظه Explicit ← مشکل در ایجاد حافظه دراز مدت

جدید برای اطلاعاتی که پایه هوش دارند : Anterograde amnesia ← * این افراد در مورد حافظه تلویحی مشکلی ندارند (به دلیل درگیر نبودن ذهن)

آلزایمر : از بین رفتن حافظه کوتاه مدت ← شروع بیماری با آتروفی هیپوکامپ و قشر انتورانیال

* در بعضی افراد ضایعات هیپوکامپ در اثر ضربه های مغزی ← Retrograde A. همراه با Anterograde A.

ضایعات تالاموس ← Retrograde A. بدون ایجاد Anterograde A. : بیان گر نقش تالاموس در بازیابی حافظه .

روند تشکیل حافظه بلند مدت : اطلاعات بدست آمده ← ذخیره شدن به صورت موقتی به عنوان حافظه کاری در لوب جلوی پیشانی ← انتقال به لوب گیجگاهی میانی (

مخصوصاً شکنج پاراهیپوکامپال ، قشرهای پری رانیال و انتورانیال) ← انتقال به هیپوکامپ ← پردازش ← نئوکورتکس ← تشکیل حافظه بلند مدت .

نئوکورتکس : متشکل از ۶ لایه سلولی • تقسیم بندی از نظر عملی ← حسی ، حرکتی ، ارتباطی

* در نزدیکی هر قشر حرکتی و حسی : نواحی ثانویه (Secondary) مربوطه قرار دارد.

نواحی ثانویه : تفسیر عملی نواحی اولیه : مثل ناحیه ثانویه کورتکس حسی پیکری ← تفسیر شکل یا بافت جسم موجود در دست فرد .

* ناتوانی در درک کلمات گفته شده = آفازی گیرنده ای شنوایی = کری کلمات

* ناتوانی در درک کلمات نوشته شده = آفازی گیرنده ای بینایی = کوری کلمات = Dyslexia

نواحی ارتباطی مغز انسان :

✓ جلوی پیشانی ← عهده دار برنامه ریزی طرح ها و توالی های پیچیده اعمال حرکتی + محل ذخیره حافظه کوتاه مدت

مهمترین اعمال : پروراندن افکار ، تمرکز ، پیش بینی و برنامه ریزی برای آینده و اعمال فکری پیچیده مثل حل مسائل ریاضی ، کنترل فعالیت های مشخص بر طبق

قوانین اخلاقی

✓ لیمبیک ← مرتبط با رفتار و هیجانان • تامین کننده هدف برای روند یادگیری

✓ آهیانه ای - پس سری - گیجگاهی : باعث مفهوم شدن سیگنال هایی می شود که از نواحی حسی به آن می رسد . شامل :

۱. **Wernicke** : ناحیه اصلی فهم زبان , در کل قشر : بزرگترین نقش در مورد **Intelligense** , بیشترین اهمیت در تشکیل افکار و انتخاب کلمات , واقع در

نیمکره غالب مغز (راست دست ها عمدتاً دست چپ)

۲. ناحیه درک کلمات نوشته شده واقع در **Angular gyrus**

Angular gyrus ← تفسیر اطلاعات بینایی

انهدام **Angular gyrus** بدون آسیب به ناحیه ورنیکه :

✓ اطلاعات شنوایی ← تفسیر می شود .

✓ اطلاعات بینایی ← تفسیر نمی شود ← فرد کلمات را می بیند اما نمی تواند آن ها را تفسیر کند ← **Dyslexia**

اعمال زبانی انسان ← بیشتر متمرکز در یک نیمکره ← نیمکره غالب

نیمکره دیگر : مرتبط با تشخیص اشیاء از روی شکل آن ها + تشخیص چهره , تشخیص آهنگ های موسیقی

* بین دو نیمکره اختلافات تشریحی داریم .

ناحیه **Planum Temporal** ← مرتبط با پردازش شنوایی در ارتباط با زبان : در نیمکره چپ < نیمکره راست

راست دست ها :

✓ عمدتاً (۹۶٪) : نیمکره غالب ← چپ

✓ ۴٪ : نیمکره غالب ← راست !!!

چپ دست ها : (۸ تا ۱۵٪ مردم جهان)

✓ ۱۵٪ : غالب ← نیمکره راست

✓ ۱۵٪ : برتری خاصی بین دو نیمکره وجود ندارد .

✓ ۷۰٪ : غالب ← نیمکره چپ

فیزیولوژی زبان

ناحیه ورنیکه :

✓ ناحیه حسی برای تفسیر زبان

✓ دارای ارتباط با ناحیه شنوایی اولیه و ثانویه

درک بینایی از طریق خواندن : اطلاعات بینایی ← انتقال از شکنج زاویه ای به ورنیکه ← انتقال اطلاعات به ناحیه بروکا ← پردازش اطلاعات و ایجاد یک طرح برای تولید صوت

← انتقال این طرح از طریق ناحیه مربوط به صحبت کردن در اینسولا به قشر حرکتی ← حرکت لب ها , حنجره , زبان ← تکلم

Aphasia : اختلال گفتاری ناشی از ضایعات نیمکره غالب مغز به عیوب بینایی , شنوایی یا ناشی از فلج حرکتی • **شایعترین علت** : آمبولی یا ترومبوز رگ خونی مغز

آفازی ورنیکه : بدنبال انهدام ناحیه ورنیکه در نیمکره غالب ← فرد توانایی درک کلمات را دارد اما توانایی تفسیر و درک افکار بیان شده توسط آن ها را ندارد .

آفای عمومی : بدنبال انهدام وسیع ورنیکه , شکنج زاویه ای , نواحی تحتانی لوب گیجگاهی و لبه فوقانی شیار سیلوپوس ← از دست دادن کامل اعمال مغزی برای درک زبان و

ارتباط با دیگران

آفازی حرکتی یا غیر روان (**nonfluent**) : آسیب ناحیه تکلم بروکا ← شروع کننده کلیه طرح های حرکتی برای تکلم در اعضای مختلف

← فرد در مورد آنچه می خواهد بگوید تصمیم می گیرد ← توانایی بیان کلمات را ندارد ← اصوات نامفهوم تولید می کند .

بیوشیمی

۱. CNS از گلوکز به عنوان منبع اصلی سوخت استفاده می کند ولی اسیدهای آمینه ی محدودی به عنوان ناقل عصبی استفاده می کند ← گلوتامات^{مثل} , گلیاسین و تیروزین
۲. انتقال گلوکز : از غشاهای اندوتلیال توسط انتشار تسهیل یافته ← ناقل GLUT-1 ← انتقال گلوکز از ECF ← ناقل GLUT-3 (مستقر بر روی نوروں ها)
۳. **Disease A : Hypoglycorrhachia** ← صدمه به ناقل GLUT-1 (در حضور سطح گلوکز طبیعی خون نسبت گلوکز CSF به گلوکز خون کمتر از ۰.۴)
۴. **N استیل اسپارتات** ← فقط در مغز وجود دارد ← یک منبع آماده جهت گروه های استیل برای سنتز لیپیدها
۵. ایجاد NH_4 توسط شکسته شدن ناقلین عصبی و سیکل نوکلئوتید پورین ← به گلوتامین تبدیل می شود ← موجب فرونشانی سیکل کربس می شود ← موجب ↓ ATP می شود ← موجب کاهش گلوتامات و هم چنین GABA می شود .
۶. **Disease B : Refsum's disease** ← اختلالات موثر بر پراکسی زوم ← ناتوانی سلول های مغز جهت متابولیزه کردن اسیدهای چرب طویل و شاخه ای
۷. نقش گانگلیوزیدها : عنصر مهم غشای سلولی • تشکیل دهنده ۶٪ لیپیدهای مغزی • تشکیل دهنده عمده بخش های خاکستری مغز و جسم سلولی نوروں ها • گیرنده توکسین وبا • موثر در رشد و تمایز بافت ها • عامل سرطان
۸. پروستاگلاندین D_2 ← موجب القا خواب و Hypothermia ← **Oleamide *** ← موجب القا خواب ← **Anandamide *** ← فعال کننده داخلی گیرنده های کاناپینوئید
۹. **Disease C : آلرژی انسفالومیلیت تجربی (EAE)** ← آنتی بادی فعال شده علیه پروتئین های بازی میلین (MBPs)
۱۰. روند فعالیت پروتئین سیناپسین : نزدیک N انتهایی خود ← توسط Pro کیناز وابسته به CAMP و یا کالمودولین - کلسیم (CAM) کیناز I ← فسفریله می شود • سیناپسین Ia و Ib ← توسط CAM کیناز II نزدیک C انتهایی خود فسفریله می شوند .
۱۱. عمل گلوتامات : یک ناقل عصبی عمل کننده تند ← موجب دیپلاریزه شدن ناقل می شود چون گیرنده به کانال K^+ متصل است .
۱۲. عمل GABA : یک ناقل عصبی عمل کننده تند ← به $GABA_A$ متصل می شود و از طریق باز نمودن کانال کلر ← موجب هیپرپلاریزه شدن نوروں پس سیناپتیک می شود .
۱۳. عمل دوپامین :
 - ✓ وقتی به D_1 متصل شود ← از طریق G Pro آنزیم آدنیلیل سیکلاز را فعال می کند ← باعث $CAMP \uparrow$ می شود .
 - ✓ وقتی به D_2 متصل شود ← منجر به منع آنزیم آدنیلیل سیکلاز و ↓ سطح CAMP می شود .
۱۴. عمل آدنوزین :
 - ✓ وقتی به A_2 متصل شود ← آدنیلیل سیکلاز را تحریک می کند .
 - ✓ وقتی به A_1 متصل شود ← آدنیلیل سیکلاز را منع می کند .
۱۵. واکنش تولید اپی نفرین : فنیل آلانین ← تیروزین ← دی هیدروکسی فنیل آلانین (DOPA) ← دوپامین ← نور اپی نفرین ← اپی نفرین
 - تبدیل به (a)
 - تبدیل به (b)
 - تبدیل به (c)
 - تبدیل به (d)
 - تبدیل به (e)
۱۶. آنزیم واکنش a ← فنیل آلانین هیدروکسیلاز
۱۷. آنزیم b ← تیروزین هیدروکسیلاز
۱۸. آنزیم c ← دوپاهیدروکسیلاز
۱۹. آنزیم d ← دوپامین β -هیدروکسیلاز (به N.C هم نیاز است)
۲۰. آنزیم e ← فنیل اتانول آمین - N - ترانسفراز (به فولات و $V.B_{12}$ هم نیاز است)
۲۱. نحوه ذخیره و ترشح کاتکول آمین ها (دوپامین , نوراپی نفرین , اپی نفرین) : تبدیل تیروزین به دوپا و دوپا به دوپامین در سیتوزول انجام می گیرد و سپس دوپامین وارد وزیکول ها می شود .
۲۲. در نوروں های آزاد کننده نوراپی نفرین : واکنش های β -هیدروکسیله شدن ← درون وزیکول انجام می شود .
۲۳. فرآیند تغلیظ وزیکول : پروتون ها از طریق پمپ V-ATPase وارد وزیکول شده ← از طریق $VMAT_2$ با بارهای + کاتکول آمین ها تعویض می شود .
۲۴. نحوه ذخیره کاتکول آمین ها در وزیکول ← به صورت کمپلکسی با ATP و کروموگرائین (یک Pro اسیدی)
۲۵. آنزیم هایی که باعث غیرفعال شدن کاتکول آمین ها می شوند عبارتند از : ۱. MAO • ۲. COMT
۲۶. MAO (متوآمین اکسیداز) : در غشای خارجی میتوکندی اند ← باعث اکسیده شدن کربن های حاوی گروه آمین می شوند و آن ها را به آلدئید و یون آمونیوم تبدیل می کنند ← کاتکول آمین هایی که بوسیله وزیکول ها حفاظت نمی شوند را از بین می برند .
۲۷. انواع MAO ←

- ✓ MAO-A ← عمدتاً در بافت های عصبی • موجب دی آمینه شدن سروتونین و نور اپی نفرین می شوند .
- ✓ MAO-B ← در بافت های خارج عصبی • موثر روی فنیل استیل آمین ها
۲۰. MAO در کبد محافظتی است علیه ← آمین های بیوژنیک غذایی مثل تیرامین (موجود در پنیرها)
۲۱. عمل تیرامین : القای آزاد شدن نور اپی نفرین از وزیکول ها ← ↑ ناگهانی فشار خون
۲۲. داروهای منع کننده ی MAO ←
- ✓ برگشت ناپذیر ←
- MAO-A ← Clorgyline
- MAO-B ← Deprenyl
- ✓ برگشت پذیر - MAO-A ← Moclobemide (داروی ضد افسردگی)
۲۳. Deprenyl ← موثر در درمان پارکینسون والی فاقد اثر ضد افسردگی .
۲۴. COMT (کاتکول آمین - O - متیل ترانسفراز) : موجود در اریتروسیت ها ← موجب انتقال گروه متیل از SAM (S - آدنوزین متیونین) به هیدروکسیل کاتکول آمین
۲۵. COMT به طور غیرمستقیم به فولات و $V.B_{12}$ نیاز دارد !
۲۶. محصول نهایی انهدام ←
- ✓ دوپامین ← HVA (هومووانیلیک اسید)
- ✓ نور اپی نفرین - اپی نفرین ← VMA (وانیلیل مندلیک اسید) (موجود در ۷۰٪ کاتکول آمین های ادرار)
۲۷. اثرات دوپامین ←
- ✓ ↑ تولید , ↑ حساسیت گیرنده دوپامین ← ایجاد علائم اسکیزوفرنی
- ✓ ↓ تولید , از دست دادن نورون های دوپامین ← ایجاد علائم پارکینسون
۲۸. واکنش تولید سروتونین : تریپتوفان ← $\xrightarrow{\text{تبدیل به (a)}}$ ۵ - هیدروکسی تریپتوفان ← $\xrightarrow{\text{تبدیل به (b)}}$ سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین SHT) ← $\xrightarrow{\text{تبدیل به (c)}}$ N - استیل سروتونین ← $\xrightarrow{\text{تبدیل به (d)}}$ ملاتونین
- ✓ آنزیم a ← تریپتوفان هیدروکسیلاز (به BH_4 نیاز دارد)
- ✓ آنزیم b ← دوپا - دکربوکسیلاز (به PLP) پیرودوکسال فسفات) هم نیاز دارد)
- ✓ آنزیم c ← استیل کوآنزیم A ← کوآنزیم SH
- ✓ آنزیم d ← SAM (S آدنوزیل متیونین) ← SAH (S آدنوزیل هوموسیستین)
۲۹. غیر فعال شدن سروتونین توسط MAO-A صورت می گیرد و ← ۵ هیدروکسی ایندول استیک اسید ایجاد می شود .
۳۰. گیرنده های سروتونین :
- ✓ کانال یونی دریچه دار ← $5HT_3$
- ✓ وابسته به پروتئین G ← $5HT_1, 5HT_2$
۳۱. اعمال سروتونین عبارتند از : خواب • حرارت • فشار خون • کنترل خلق • کنترل اشتها
۳۲. اعمال ملاتونین عبارتند از : سیکل تاریکی و روشنایی • تنظیم تولید مثل
۳۳. داروهای ضد برداشت ۲ باره سروتونین ←
- ✓ Prozac (Paronitine Hydrochloride)
- ✓ Paxil (Fluoxetine Hydrochloride)
- ✓ Zoloft (Sertratine Hydrochloride)
۳۴. نسبت $\frac{\text{سروتونین}}{\text{دوپامین}}$ اگر در مغز ↓ یابد ← کاهش توجه , ↑ فعالیت ← Riatin (Methyl Phenidylacetate) $\xrightarrow{\text{درمان}}$
۳۵. واکنش تولید هیستامین : هیستیدین ← $\xrightarrow{\text{هیستیدین دکربوکسیلاز, PLP}}$ هیستامین ←
- ✓ در مغز ← SAM ← SAH ← متیل هیستامین $\xrightarrow{MAO-B, NH_4^+}$ متیل ایمیدازول استیک اسید
- ✓ در بافت های محیطی ← دامینه شدن , NH_4^+ ← ایمیدازول استالدهید ← ایمیدازول استیک اسید (کربوکسیک اسید)
۳۶. چه نوع سلول هایی دارای سیستم برداشت با میل ترکیبی بالا برای هیستامین هستند ؟ استروسیت ها
۳۷. راه های بدست آوردن کولین :
- ✓ برداشت توسط پایانه پیش سیناپتیک از طریق سیستم ناقلی با میل ترکیبی ↓ از خون

- ✓ از شکاف سیناپتیک توسط سیستم ناقلی با میل ترکیبی ↑
- ✓ از هیدرولیز فسفوتیدیل کولین و احتمالاً اسفنگومیلین
- سنتر آن ← ۳ گروه متیل از SAM + قسمت اتانول آمین فسفوتیدیل اتانول آمین ← فسفوتیدیل کولین ← کولین یا فسفوکولین
۳۸. پله ی محدود کننده برای سنتر استیل آمین ← موجودی کولین در مغز
۳۹. در بیماران دچار Dyskinesia (که سنتر استیل کولین در آنها ↓ است) ← با دادن لستین (فسفاتیدیل کولین) می توان سنتر استیل کولین را ↑ برد .
۴۰. شیرخواران : برای سنتر لیپیدهای مغز (فسفوتیدیل کولین و اسفنگومیلین) و بیوسنتر استیل کولین به ← کولین نیاز بالایی دارند . در نتیجه ← میزان بالای فسفوتیدیل کولین در شیر مادر و سیستم انتقال با میل ترکیبی بالا به نگهداری غلظت کولین در مغز کمک می کند .
۴۱. واکنش ایجاد استیل : اکسیده شدن گلوکز ← پیرووات ← دی کربوکسیله شدن پیرووات ← استیل کوآ (از طریق واکنش پیرووات دهیدروژناز) ← گروه استیل به صورت سیترات به سیتوپلاسم می رود ← سیترات در سیتوپلاسم ← به استیل کوآ و اگرالواستات
۴۲. غیرفعال شدن استیل کولین استراز ←
- ✓ تشکیل پیوند کووالانسی با گروه فعال سرین از جمله Parathion و Malathion
- ✓ گازهای عصبی مانند sarine و tabor
۴۳. گیرنده های استیل کولین ←
- ✓ نیکوتینیک ← کانال های کاتیونی دریچه دار دارای ساختمان پنتامریک ← گیرنده ی تند
- ✓ موسکارینیک (گیرنده ی کند) ←
- M_1, M_2, M_3 ← وابسته به G Pro ← فعال کردن فسفولیپاز C
- M_2, M_4 ← وابسته به G Pro ← منع آدنیلیل سیکلاز
۴۴. گلوتامات به عنوان ناقل عصبی تحریکی در CNS ← منجر به دپلاریزه شدن نورون ها
۴۵. راه های تشکیل گلوتامات :
- ✓ α - کیتوگلوئارات $\xleftarrow{\text{توسط گلوتامات دهیدروژناز احیا شده}}$ گلوتامات
- ✓ α - کیتوگلوئارات + گروه آمین ← گلوتامات
- ✓ گلوتامین $\xleftarrow{\text{توسط گلوتامیناز}}$ گلوتامات
۴۶. γ آمینوبوتیریک اسید (GABA) ← ناقل عمده مهاری در CNS
۴۷. واکنش تشکیل GABA : گلوتامات $\xleftarrow{\text{توسط گلوتامات د کربوکسیلاز PLP}}$ GABA
۴۸. برداشت GABA :
- ✓ توسط نورون های کاربژیک : GABA سیتوسولیک را برداشت می کنند • آن را توسط اگزوسیتوز وابسته به Ca^{2+} آزاد می کنند .
- ✓ سلول های گلیال : توسط آنزیم GABA ترانس آمیناز به سوکسینات سمی آلدئید تبدیل می شود (تایپ مجدد) . سپس α - کیتوگلوئارات تبدیل به گلوتامات و گلوتامات توسط گلوتامین سنتتاز به گلوتامین تبدیل می شود . در نورون گلوتامین $\xleftarrow{\text{گلوتامیناز}}$ گلوتامات ← GABA
۴۹. گیرنده های سیناپتیک گلوتامات ←
- ✓ یونوتروپیک ←
- NMDA ← توسط N - متیل - D - اسپاراتات فعال می شوند • به گلیسین و گلوتامات نیاز داره • در حافظه نقش داره
- Non - NMDA ← شامل گیرنده های AMPA که آگونیست شان آمینو - ۳ - هیدروکسی - ۵ - متیل - ۴ - ایزوزازول پروپیونات است .
- ✓ گیرنده متاپوتروپیک : وابسته به G-Pro ← فسفولیپاز A₂ و آبشار اسید آراشیدونیک اسید را فعال می کند .
۵۰. گیرنده های GABA ←
- ✓ $GABA_A$ ← کانال کلر دریچه دار لیگاندی ← هدایت Cl⁻ از خارج به داخل نورون را ↑ می دهد (هیپر پلاریزاسیون) ← دارای جایگاه اتصال آلوستریک برای دیازپام و باربیتورات ها
- ✓ $GABA_B$ ← وابسته به G Pro ← منع آنزیم آدنیلیل سیکلاز ← باعث باز شدن کانال K⁺ اخیرا GABA (تایپ مجدد)
۵۱. آسپاراتات : ناقل عصبی تحریکی ← از اگرالواستات از طریق واکنش ترانس آمیناسیون ایجاد می شود ← فاقد قدرت عبور از BBB (Blood Brain Barrier)
۵۲. گلیسین : ناقل مهاری • ۳-فسفوگلیسیرات ← سرین $\xleftarrow{\text{سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز+اسید فولیک}}$ گلیسین (به صورت denovo در انتهای اعصاب)

NO در سلول هدف

۵۳. اکسید نیتریک (NO) : آرژنین \xleftarrow{NO} NO ← NO موثر در باز شدن عروق ، انتقال پیام عصبی و استعداد سیستم برای انهدام سلول های توموری و انگل ها \xleftarrow{NO} سنتاز
- آنزیم گوانیل سیکلاز محلول را فعال ← باعث \uparrow CGMP ، فعال شدن کیناز G و سست سازی عضلات صاف می شود .
۵۴. گلوتامین یک محصول زاید است ← توسط روده ، به آلانین تبدیل می شود ، توسط کلیه برای تنظیم PH ادرار به کار می رود .
۵۵. در طی ورزش جریان خون ←
- ✓ به مجاری هضم و ارگان های دیگر داخلی محدود می شود .
 - ✓ به عضلات ریه ها و مغز \uparrow می یابد .

نمونه سوالات علوم پایه

- ✓ سوال ۱۰۰ (بهمن ۸۵ - گروه الف) : گیرنده کدامیک از مواد زیر دارای جایگاه اتصالی برای دیازپام می باشد ؟ ج : ۷ - آمینوبوتیریک اسید ← نکته ۵۰
- ✓ سوال ۱۰۰ (اسفند ۸۵) : هیدروکسی ایندول استیک اسید محصول نهایی شکست کدام یک از مواد زیر است ؟ ج : سروتونین ← نکته ۲۹
- ✓ سوال ۱۰۰ (شهریور ۸۶ - گروه ج) : منوآمینو اکسیداز ها در کدام قسمت از سلول قرار دارند ؟ ج : غشای خارجی میتوکندری ← نکته ۱۸
- ✓ سوال ۱۰۰ (اسفند ۸۶ - گروه ب) : کدامیک از موارد زیر در مورد دوپامین صحیح است ؟ ج : در اثر دکربوکسیله شدن ال - دوپا ایجاد می شود ← نکته های ۲۶ ، ۲۷ و ۱۲
- ✓ سوال ۱۰۰ (شهریور ۸۷ - گروه الف) : مشابه سوال بهمن ۸۵ - گروه الف می باشد !
- ✓ سوال ۱۰۰ (اسفند ۸۷ - گروه A) : هم مشابه بهمن ۸۵ - گروه الف می باشد !!
- ✓ سوال ۱۰۰ (مرداد ۸۸ - گروه الف) : GABA از کدام اسید آمینه سنتز می شود ؟ ج : گلوتامات ← نکته ۴۷
- ✓ سوال ۸۱ (اسفند ۸۸ - گروه الف) : در تبدیل دوپامین به نوراپی نفرین کدام آنزیم نقش دارد ؟ ج : دوپامین هیدروکسیلاز ← نکته ۱۲
- ✓ سوال ۹۱ (اسفند ۸۸ - گروه الف) : مشابه سوال شهریور ۸۶ - گروه ج است !
- ✓ سوال ۱۰۲ (اسفند ۸۹ - گروه B) : کدام یک از ناقلین زیر در سیستم عصبی به طور عمده اثر مهارى دارد ؟ ج : گلیاسین ← نکته ۵۲
- ✓ سوال ۱۰۳ (اسفند ۸۹ - گروه B) : کدام یک از واکنش های زیر فراهم کننده ی استیل کوآنزیم A مورد نیاز مغز است ؟ ج : واکنش پیرووات دهیدروژناز ← نکته ۴۱

ایمونولوژی

شواهد تعامل بین دو سیستم عصبی و ایمنی :

- ✓ شرطی شدن پاسخ های ایمنی
 - ✓ ضایعات مغزی خاص ←
 - در ناحیه هیپوتالاموس ← سرکوب پاسخ ایمنی
 - در ناحیه هیپوکامپ و آمیگدال ← تغییر در پاسخ ایمنی
 - در ناحیه کورتکس چپ ← کاهش سلول های طحالی ، کاهش تکثیر لنفوسیت ها و فعالیت NK
 - ✓ تاثیر استرس بر سیستم ایمنی ←
 - استرس مزمن ← سرکوب پاسخ ایمنی (تولید گلوکوکورتیکوئید ها)
 - استرس حاد و کوتاه ← مفید و گاه تقویت سیستم ایمنی
 - سرکوب عملکرد NK ← فاکتورهای اصلی Opiates و ChA و از طریق گیرنده β - آدرنرژیک
- تولیدات سیستم عصبی که باعث تغییر در سیستم ایمنی می شود .

✓ گلوکوکورتیکوئید ها :

- توسط کورتکس آدرنال
- اثر سرکوب کننده ← استفاده در جلوگیری از رد پیوند (در دوزهای بالا حدود 10^{-6} M)
- گلوکوکورتیکوئید های سنتتیک مثل پردنیزلون ، تریامسینولون ، دگزامتازون
- می توانند از سد غشایی عبور کنند .

✓ (Catecholamines) ChA

- توسط مدولای آدرنال (اپی نفرین و نوراپی نفرین)
- از انتهای اعصاب سمپاتیک ترشح می شوند .
- موثر روی لنفوسیت های مستقر در تیموس - طحال یا عقده های لنفاوی
- تاثیر القایی بر تولید Ab توسط لنفوسیت از طریق گیرنده α و β آدرنرژیک
- تاثیر مهارى روی NK از طریق گیرنده β آدرنرژیک (سوال ۹۹ بهمن ۸۵)
- فقط در گردش خون

✓ هورمون های بخش هیپوفیز .

✓ هورمون های اندوکراین (غدد داخلی)

✓ برخی پپتید ها :

- انتهای اعصاب سمپاتیک : اندورفین
- تیموس ، طحال ، عقده های لنفاوی : نوروپپتید Y و Substance P
- طحال : Enkephalin و سوماتواستاتین

اثر سیستم ایمنی بر مغز و محور (Hypothalamic – Pituitary Adrenocortical Axis) HPA

- ✓ عفونت ها و پاسخ های ایمنی می تواند محور HPA را فعال کنند .
- ✓ برخی سایتوکاین ها موجب فعالیت HPA می شود .
- IL-1 (سوال ۱۰۱ اسفند ۸۹) ، (سوال ۹۹ مرداد ۸۸) ، (سوال ۹۹ اسفند ۸۷) * نیاز به حضور CRF توسط هیپوتالاموس
- IL-6
- TNF- α
- ✓ بیش فعالی HPA ← سبب سرکوب پاسخ های ایمنی
- ✓ کم فعالی HPA ← اتوایمنی (سوال ۹۹ اسفند ۸۶)
- ✓ IFN- α (سوال ۹۹ اسفند ۸۵) ← روی محور HPA اثر مهارى از طریق گیرنده های Opiate

سایتوکاین ها :

- ✓ نام دیگر : ایمونوترانسمیترها ← قوی ترین پیام رسان از سیستم ایمنی به سیستم عصبی
- ✓ تولید TNF و IL-1 توسط گلوکوکورتیکوئید ها مهار می شود ← فعالیت HPA اثر فیدبک منفی در تولید سایتوکاین ها

✓ IL-6 , IL-1 و TNF- α ← پیوژن (تب زا) هستند .

✓ IL-1 , TNF- α خواب آور هستند .

✓ TNF- α , IL-1 , IFN- α ← سبب بی اشتهاپی

ایمنی و روان :

✓ Depression به چند طریق می تواند سیستم ایمنی را سرکوب کند :

○ افزایش سطح پلاسمایی کورتیزول

○ افزایش فعالیت نور آدرنژیک (کورتیزول ↑ , نورایی نفرین ↑)

○ بیش فعالی محور HPA

○ گلوکوکورتیکوئید ها و ChA

✓ اسکیزوفرنی ← خود ایمنی

بیماری های سیستم عصبی ناشی از اختلالات سیستم ایمنی :

✓ Acute Inflammatory demyelinating polyneuropathy یا Couillain Barr's Syndrome یا پلی رادیکولونوروپاتی ← پاسخ ایمنی نسبت به عامل عفونی

باعث ایجاد واکنش های اتوایمیون علیه سیستم عصبی می شود .

✓ MS ← بیشتر خانم ها ← مربوط به هورمون های جنسی

✓ Myasthenia Gravis

○ تولید Ab علیه گیرنده استیل کولین ⌘ (سوال ۹۹ شهریور ۸۶) ⌘ (سوال ۹۹ شهریور ۸۷)

○ ممانعت از انتقال پیام از عصب به عضله

○ اختلالات حرکتی - عضلانی

○ خود ایمنی

پوست

بیوشیمی

1. منبع انرژی پوست ← گلیکولیز ← توسط آنزیم فسفوفروکتوکیناز
2. مهمترین پروتئین تولید پوست ← کراتین
3. لایه لیپیدی پوست ← کلسترول و Squalene ← سنتز آن ها در سلول های اپی درم
4. سنتز کلاژن: ایجاد زنجیره های پلی پپتیدی ← هیدروکسیله شدن اسید آمینه به کمک آنزیم های هیدروکسیلاز و Vit.C ← گلیکولیزه شدن (اتصال گلوکز و گلاکتوز به اسید آمینه هیدروکسی لیزین) ← تشکیل پروکلاژن که پیش ساز تروپوکلاژن است و در این فرآیند ۳ زنجیره پلی پپتیدی به هم متصل می شوند ← مرحله بعدی کوتاه شدن پروکلاژن توسط آنزیم پروکلاژن پپتیداز و تولید تروپوکلاژن است ← اتصال تروپوکلاژن ها توسط گروه های R بعضی اسیدهای آمینه و تولید یک فیبر کلاژن
5. Disease A: اپی درمولیز بولوز: ۳ تظاهر اصلی ← به صورت اتوزومال غالب یا مغلوب • شکنندگی پوست بر اثر اصطکاک و تاول های پوستی ← در نوع جانکشنال نقص در کلاژن تیپ XVII ← در نوع دیستروفیک نقص در کلاژن تیپ VII ← محل تاول بین درم و اپی درم
6. Disease B: سندرم اهر - دانلوس (Ehlers - Danlose) = نقص در کلاژن های I, III, V, و تتاسین - X و آنزیم های مختلف ← انتقال از طریق اتوزومال غالب و مغلوب ← علائم شامل پوست شکننده, اتساع بیش از حد و تاخیر در بهبودی زخم, تومورهای کاذب و کبودی پوست در اثر خونریزی ← علامت سیستمیک ← مفاصل بیش از حد متحرک اسکولوز, ریسک پارگی رحم و شریان ها و روده
7. کلاژناز: محل اصلی در درم پاپیلاری در مجاورت اپی درم • ولی در فیبروبلاست انسانی هم یافت می شود ← در زنجیره α باند پپتیدی بین Glu-ile و در زنجیره α₂ بین gly-leu را می شکند ← دارای Ca²⁺ و Zn²⁺ است و در اپی درم در مواقع ترمیم زخم ستر می شود.
8. Disease C: گانگرن = یک نوع کلاژناز اختصاصی در باکتری Clostridium histolyticum وجود دارد که ← باند پپتیدی در کلاژن را در بیش از ۲۰۰ نقطه قطع می کند ← محل شکستن باند X-gly-Pro-y
9. الاستین فاقد کربوهیدرات است • در ساختمانش هیدروکسی لیزین دیده نشده است .
10. اتصالات دسموزین و ایزودسموزین بین گروه R چهار اسید آمینه ی لیزین ← آنزیم لیزین اکسیداز
11. Disease D: پسودوگزانتوما الاستیکوم: نقص وراثتی اتوزومال غالب • باعث جمع شدن الیاف الاستیک و رسوب کلسیم می شود ← علائم شامل پاپول های زرد در ناحیه گردن و در ناحیه چین های پوستی • پوست شل و آویزان می شود • کاهش دید • کلسیفیکاسیون الیاف الاستیک در عروق که منجر به ↑ فشار خون, انفارکتوس میوکارد, درد قلبی و لنگیدن می شود!
12. Disease E: کوتیس لاکسا: از دست رفتن الیاف الاستیک و حتی درگیری ریه و دستگاه گوارش ← وراثت اتوزومال مغلوب یا غالب و یا حتی اکتسابی ← علائم پوست شل و کاهش الاستیسیته • آمفیژم ریه • فتق و دیورتیکول روده
13. Disease F: سندرم مارفان: موتاسیون در فیبرلین I ← ضعف در بافت پیوندی پوست, اسکلتی, چشم و قلب و عروق ← علائم پوست نازک و دارای قابلیت کش آمدگی, استریاهای پوستی در سینه و ران و باسن و شکم و بازو • فتق اینگوینال • اسکار به شکل کاغذ سیگار
14. گلیکوزآمینوگلیکان ها جزو هتروپولی ساکراید ها هستند ← زنجیره های پلی ساکرایدشان از واحد های تکراری دی ساکرایدی تشکیل شده ← دارای یک قند آمین دار (گلوکز یا گلاکتوز آمین) + گلوکورونیک است یا اپی مرآن ایدیورونیک اسید
15. پروتئولیکان ها دارای یک رشته مرکزی هیالورونیک اسید (هسته مرکزی) + Pro های رابط + Pro های کر (Core)
16. گلیکوزآمینوگلیکان های مهم: هیالورونیک اسید • درمانتان سولفات • کراتن سولفات I و II • کندرواتین سولفات • هپارین • هپارن سولفات
17. دسته بندی پروتئولیکان ها بر حسب عمل و محل شان: اگرکان و ورسیکان ← در خارج سلولی • سیندیکان و ترومبومادولین ← بخشی از Pro های غشایی • برولیکان و سربروکان و فسفوکان ← سیستم عصبی
18. پروتئولیکان ها در ماتریکس به هم و به کلاژن و الاستین مرتبط اند ← به فیبرونکتین و لامینین یا فاکتورهای رشد مانند TGF-β متصل می شوند .
19. ساختار مو: رشته های α هیلکس متصل بهم توسط باندهای هیدروژنی, واندروالس و دی سولفیدی (عامل استحکام) ← پروتوفیبریل ← میکروفیبریل ← ماکروفیبریل
20. رشته ی مو ← رشته ی مو
21. در ساختمان α - کراتین ها ← اسید آمینه ی سیستمین دارای پیوند های دی سولفیدی وجود دارد .

۱۵. کمبود آهن و اسید آمینه سولفوردار باعث ← شکنندگی ناخن ها و قاشقی شدن آن ها ، اختلالات شفت مو
۱۶. تیروزین ← ^{آنزیم تیروزیناز} دی هیدروکسی فنیل آلانین (دوپا) ← ^{تیروزیناز} دوپاکوئینون ← ملانین ← (یوملانین) رنگ قهوه ای تا سیاه) یا فئوملانین (زرد تا قرمز) ← برنزه شدن اثر UV روی تیروزیناز است .
- Addison : Disease G** : علائم شامل ↓ وزن ، ↓ فشار خون ، بی اشتهاپی ، تیره شدن پوست در نواحی مخاط دهان ، ناخن ها ، پشت دست ها ، بند انگشتان و خطوط کف دست ها ، از دست رفتن موهای زیر بغل ، زهار و تیره تر شدن خال ها ← به علت افزایش ACTH (آدرنوکورتیکوتروفیک) ناشی از عدم توانایی آدرنال در ساخت کورتیکو استروئید و آلدوسترون
- Albinism : Disease H** : سفیدی موها و پوست و چشم های بسیار روشن ← دونوع است ← تیروزیناز + یا تیروزیناز -
۱۷. مهمترین نوع ویتامین E ← α-توکوفرول ←
- موثر در زنجیره انتقال تنفسی
 - جلوگیری از اکسیداسیون LDL و تشکیل اترواسکلروز
۱۸. فرم های فعال **Vit. A** :
- رتینال و رتینول ← برگیرنده های داخل سلولی و DNA متصل می شوند • سنتز Pro های مسئول رشد و تمایز سلولی
 - رتینوئیک اسید
 - کاروتنوئید
- Disease I : کاروتنمی** : زرد شدن پوست کف دست و پا بدون تغییر رن اسکلرا چشم (در یرقان صلیبه هم تغییر رنگ می دهد) ← حتی کم کاری تیروئید و بالا بودن کلسترول هم باعث کاروتنمی می شود .
۱۹. ۷- هیدروکلسترول در پوست ← در اثر تماس با UV به پروویتامین D ← Vit.D₃
۲۰. Vit.D دارای خاصیت جلوگیری از رشد بیش از حد سلول های کراتینوسیت و تنظیم اثرات ایمنی روی آن ها را دارد ← ^{از این خواص} در درمان پسوریازیس با آنالوگ های Vit.D استفاده می شود .
۲۱. کمبود **Vit.D** در کودکان ← ناهنجاری Rickets • در بزرگسالان ← ناهنجاری Osteomaloeia
۲۲. پروویتامین D در گیاهان به صورت Ergosterol ^{توسط UV} ← به Vit D₂
۲۳. نقش های روی (Zinc) ←
- موجود در بیش از ۱۰۰ آنزیم از جمله کربوکسی پپتیداز A , B , آلكالین فسفاتاز و DNA پلی مراز
 - در کبد موثر در متابولیسم کربوهیدرات ، Pro ، لیپید و تولید انرژی
 - لازم است جهت سنتز انسولین ، سلامت پوست ، سستم ایمنی ، مقاومت در برابر عفونت ، رشد و تقسیم سلولی و متابولیسم Ovaries و testis
- Disease J : کمبود روی** : پوسته پوسته و قرمز شدن اطراف دهان و مقعد و حفره چشم ها و اطراف گوش و نوک انگشتان دست و پا و ناحیه تناسلی در شیرخواران • بی قراری و اسهال شدید • ایجاد پلاکت های مشابه پسوریازیس روی زانوها و آرنج ، تغییرات ناخنی ، نازک و کم پشت شدن موها ← تست اندازه گیری روی سرم ، آلبومین و آلكالین فسفاتاز از بیمار می گیرند .
۲۴. **سلنیوم (محلول در چربی)** : موجود در ساختمان گلوتاتیون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوکتاز (سلنوپروتئین ها) • دارای خواص ضد مسمویت • ضد آرتريت و جلوگیری از سکتته و پیری ← ^{کمبود آن} باعث دردهای ماهیچه ای ، کم رنگ شدن پوست و مو و ناخن های سفید می شود .
۲۵. **ساختمان هم** : یک حلقه پروتوپورفیرین (متشکل از حلقه های پیرول ← گروه های غالب بر حلقه های پیرول عبارتند از استیل ، پروپیونیل ، متیل و وینیل) + اتم آهن Fe²⁺
- Disease K = پورفیری** ←
- ✓ اکتسابی : اختلال بعضی از آنزیم های شرکت کننده در بیوسنتز هم • ورود مواد خارجی مثل دارو ها و مواد شیمیایی چون هگزوکلرو بنزن ، الکل ، اترومورفین
 - ✓ ارثی : کمبود بعضی آنزیم ها ←
 - ^{در کبد} ← پورفیری Hepatic
 - ^{در مراکز سازنده RBC} ← پورفیری Erthropoietic
 - ✓ ناراحتی های عصبی : ↑ غلظت پورفوبلی نوژن و دلتا - آمینولولینیک اسید (δ-ALA)
 - ✓ ناراحتی های پوستی : ↑ غلظت پورفیرین ها و جذب UV توسط حلقه های پورفیرین

✓ **عوارض بیماری:** علائم گوارشی (دل درد , تهوع , استفراغ و ...) • علائم عصبی (اختلالات حسی و حرکتی , گزگز و مورمور (پارستزی) , آنسفالوپاتی , روان پریشی (ساکوز) , کما , بلغ سخت (دیسفاژی) , آفازی (عدم تکلم) , فلج تنفسی • علائم قلب و عروقی (↑ فشار خون و تپش قلب) • علائم پوستی (شکنندگی , ناول , خراش , ↑ مو پوست و صورت , ریزش مو , لکه های پوستی تیره و روشن)

نمونه سوالات علوم پایه

- ✓ سوال ۵۳ (بهمن ۸۵ - گروه الف) : کدامیک از آنزیم های زیر توسط اشعه UV فعال شده باعث برنزه شدن پوست می شود ← ج: تیروزیناز ← نکته ۱۵
- ✓ سوال ۵۳ (اسفند ۸۵) : بیماری با زخم ها و شکایت دیر خوب شدن زخم ها مراجعه می کند. در معاینه فیزیکی کشش بیش از حد پوست و مفاصل بیش از حد متحرک است . نقص کدامیک از پروتئین های زیر است ؟ ج: کلاژن ← Disease B
- ✓ سوال ۵۳ (شهریور ۸۶ - گروه ج) : کودکی با دل درد شدید به اورژانس آورده شده در معاینه دارای پوست شل و آویزان است اختلال در ساختمان کدام یک از Pro هست ؟ ج : کلاژن و الاستین ← Disease E و Disease B
- ✓ سوال ۵۳ (اسفند ۸۶) : مقدار بالای کدام از مواد واسطه ای سنتز هم تولید عوارض عصبی بدون ناراحتی های پوستی می کند ؟ ج : دلتا - آمینولولولینیک اسید ← Disease K
- ✓ سوال ۵۳ (شهریور ۸۷ - گروه الف) : کدامیک از اسیدهای آمینه زیر در ساختمان کلاژن بیشتر یافت می شود ؟ ج: گلیسین ← رجوع شود به جدول صفحه ۶۵ جزوه که همان طور که مشخص است هم در کلاژن و هم در الاستین میزان گلیسین از همه پروتئین های دیگر بیشتر است .
- ✓ سوال ۵۳ (اسفند ۸۷ - گروه A) : افزایش بیش از حد کدام هورمون های زیر باعث فعال شدن ملانوسیت ها و تیره شدن پوست می شود ؟ ج: ACTH ← Disease G
- ✓ سوال ۵۳ (مرداد ۸۸ - گروه الف) : مشابه سوال اسفند ۸۶ است !
- ✓ سوال ۱۳۳ (شهریور ۸۹ - گروه B) : کدامیک از اشکال ویتامین D₃ همانند یک هورمون نقش بسیار فعال در جذب کلسیم از روده دارد ؟ ج : ۱ , ۲۵ دی هیدروکسی D₃ ← صفحه ۸۳ جزوه
- ✓ سوال ۱۳۹ (شهریور ۸۹ - گروه B) : مشابه سوال بهمن ۸۵ - گروه الف است !
- ✓ سوال ۵۵ (اسفند ۸۹ - گروه B) : عامل ایجاد عوارض پوستی در بیماری پورفیری کدام است ؟ ج : تجمع پورفیرین ← Disease K

کلیه و مجاری ادراری

ایمونولوژی

مقدمه: کلیه نسبت به سایر اعضای بدن دارای بیشترین جریان خون هستند بنابراین احتمال درگیری آن ها با بیماری های با منشأ ایمونولوژیک (حضور Ab, Ag خارجی و داخلی و ...) بیشتر است و در نهایت حدود یک چهارم از کل اختلالات کلیوی در نتیجه ی واکنش های ایمونولوژیک است.

یادآوری: در ایمونولوژی اسکلتی و بینایی ۵ نوع (تایپ مجدد) واکنش ازدیاد حساسیت ذکر شد که از آن ۵ نوع, سه نوع زیر آسیب رسان به بافت کلیه می باشند:

- Type II (Humoral)
- Type III (Immune Complex)
- Type IV (T cell mediated response)

اما چگونه آسیب رسانی دارند:

یادآوری از کمپلمان ←

✓ بعد از تولید Ab و اتصال به Ag موجود در بافت مستقر, سیستم کمپلمان وارد عمل می شود (رجوع شود به ایمنی کمپلمان مقدمات فصل ۴)

✓ با تولید Ab ها سلول های فاگوسیتوز با عمل آسپونیزاسیون (ریزه خواری در حضور آسپونین ها) وارد عمل می شوند.

○ آسپونین ها ← موادی که موجب تشدید یا تسهیل عمل فاگوسیتوز می شوند.

▪ Ab ها ← بهترین کلاس از کلاس IgG است.

▪ اجزای سیستم کمپلمان (مهمترین آن C3b است)

✓ پاسخ های ADCC ← یعنی سیتولیز ناشی از عملکرد سلول هایی که عملشان وابسته به Ab است (NK سل ها)

▲ آسیب های ایمنی به بافت کلیه به دو صورت است ←

• ناشی از ایمنی هومورال

• ناشی از ایمنی سلولار

الف: آسیب بافتی کلیوی ناشی از ایمنی هومورال (ازدیاد حساسیت تیپ II و III): با سه مکانیسم رخ می دهد ←

۱. رسوب Ag داخلی یا خارجی در بافت کلیه و به دنبال آن شناسایی شدن توسط Ab سیستم گردش خون و ایجاد کمپلکس ایمنی در کلیه ← آسیب رسانی!

۲. رسوب کمپلکس ایمنی موجود در گردش خون (Ag-Ab) در بافت کلیه ← آسیب رسانی!

۳. وجود Ab علیه اجزای ساختمانی گلومرول ها یا توپول های نسج کلیوی و رسوب این Ab در این محل و آسیب رسانی!

▲ انواع بیماری های ایجاد شده توسط ایمنی هومورال در نسج کلیه:

۱. گلومرونفریت ←

a. ناشی از Ab ضد غشاء پایه گلومرولی (گود پاسترچر)

b. ناشی از کمپلکس ایمنی (Ag-Ab) ←

i. اگزوژنی (Ag خارجی) ← دارو • عفونت

ii. اندوژنی (Ag داخلی) ← SLE (اتو ایمنی) • سرطان

۲. نفریت توپولواپنترستیسیال (TN) ←

a. ناشی از حضور Ab ضد غشاء پایه توپولی

b. ناشی از کمپلکس های ایمنی

۳. Focal Glomerulos Clerosis (FGS) ←

a. حضور IgM, C3 و فیبرین در گلومرول

b. علایم (سندرم نفریک + فشار خون ↑ + هماتوچوری)

c. آسیب گلومرولی به صورت اسکروز!

اما توضیحات آن ها:

۱. گلومرونفریت ناشی از Ab ضد غشاء پایه گلومرول:

در این بیماری آنتی بادی ضد GBM^Y، در بافت کلیه رسوب می کند. این Ab به صورت اختصاصی به اجزای ساختمانی غشاء پایه متصل می شود و یک رسوب خطی به صورت In situ ایجاد می کند که با میکروسکوپ فلورسانس، با استفاده از روش RIA^A، قابل شناسایی خواهند بود. این نفریت ناشی از ازدیاد حساسیت تیپ II می باشد. این گلوبولونفریت سبب ایجاد سندرم گود پاستجر (Good Posture) می گردد.

* اتصال Ab به Ag غشاء پایه سبب فعال شدن مکانیسم های آسیب رسان زیر می گردد:

۱. فاگوسیتوز

۲. فعال شدن سیستم کمپلمان (روش کلاسیک)

۳. ADCC

* توجه:

✓ سندرم گود پاستجر یک گلوبولونفریت و هموراژی بافت ریه است یعنی علائم ریوی هم ایجاد می کند (به ایمنی تنفس رجوع شود)

✓ سندرم گود پاستجر بیشتر در آقایان و در دهه های دوم تا چهارم زندگی رخ می دهد.

✓ گاهی آنتی بادی ضد GBM از حالت پرولیفراتیو کانونی به سمت پرولیفراتیو نکرزان وسیع شده (تایپ مجدد) و همزمان Ab ضد غشاء پایه **توبول** ها دیده می شود ←

نفریت توبولی + گلوبولونفریت

▲ تشخیص ←

• بالینی (علائم کلیوی + علائم ریوی) باید همزمان دیده شود اما قطعی نیست و از روش ایمونولوژیکی استفاده می شود.

• ایمونولوژیکی ← وجود Ab ضد GBM ←

○ تشخیص رسوب خطی Ab در GBM به طریق ایمونوفلورسانس

○ جداسازی این Ab از بافت کلیه

○ تشخیص و جداسازی این Ab در خون

توجه: در ۷۰٪ موارد Ab ضد GBM ← از کلاس IgG

توجه: گاهی این Ab از کلاس IgA و IgM

✓ در تشخیص دادن مهم این است که رسوب خطی (Linear) با روش ایمونوفلورسانس دیده شود. (شکل) (تایپ مجدد)

۱. گلوبولونفریت ناشی از کمپلکس ایمنی (ازدیاد حساسیت تیپ III)

در این مورد گلوبولونفریت هم می تواند ناشی از رسوب کمپلکس های ایمنی از پیش تولید شده در جریان خون، در کلیه ایجاد شود (SLE) و هم می تواند ناشی از تشکیل

کمپلکس های ایمنی به خاطر به دام افتادن Ag خارجی یا داخلی در گلوبومرول و شناسایی Ab اختصاصی در همان محل، ایجاد شود. نمای رسوبی این کمپلکس های ایمنی به

صورت دانه ای می باشد. Ag هایی که به صورت کمپلکس رسوب می شوند می توانند با منشأ آگزوژنی یا اندوژنی باشد.

در نهایت با سه مکانیسم زیر باعث تخریب بافت کلیه می شود:

۱. فعالیت سیستم Compleman

۲. سلول های انتهایی مثل نوتروفیل ها که در اثر فعال شدن سیستم کمپلمان فراخوانی می شوند و تولید مدیاتور التهابی می کنند.

۳. اسپونیزاسیون در ریزه خواری

▲ عوامل زیر در تجمع کمپلکس های ایمنی در گلوبومرول، موثر است:

✓ جریان خون

✓ نحوه پاکسازی کمپلکس های ایمنی توسط سلول های ریزه خوار تک هسته ای

✓ فاکتورهای محیطی درون گلوبومرول ها ← نفوذ پذیری غشاء گلوبومرول • شارژ الکتریکی غشاء گلوبومرول

✓ خصوصیات کمپلکس های ایمنی و مقدار آن ها ← شامل سایز آن ها، کلاس آنتی بادی، Ab affinity و ...

• کلاس های IgG و IgA ← high affinity دارند ← بیشتر در دام می افتند.

• اگر سایز کمپلکس ایمنی بزرگ تشکیل شود ← غیر محلول است و نفریت زا نیست و سریعاً پاک می شوند (مثلاً اگر Ab پلی مریک باشد مثل IgM که پنتامر است)

• در مقادیر زیاد Ag ← کمپلکس ایمنی کوچک ایجاد می شود ← نفریت زا نیست.

• در مقادیر زیاد Ab ← کمپلکس ایمنی بزرگ تشکیل می شود ← نامحلول اند ← نفریت زا نیستند.

✓ مواد واژواکتیو که در پاسخ ایمنی آزاد می شوند ← نفوذ پذیری عروق ← رسوب کمپلکس های ایمنی!

✓ در افرادی که نقص سیستم Compleman دارند ← آسیب بافتی شدیدتر

^Y Glumeral Basal membrane

^A RadioImmuno Assay

- ✓ در افرادی که سلول های التهابی یا mediator های التهابی کم باشد و نقص داشته باشد ← آسیب بافتی شدیدتر ← دوام کمپلکس ایمنی بیشتر
- ✓ افرادی که نقص تولید Ig و نقص سیستم رتیکولاندوتلیال (RES) و نقص فاگوسیتوز دارند ← ↑ دوام کمپلکس های ایمنی ← ↑ آسیب رسانی به کلیه ! (شکل تایپ مجدد)

▲ انواع بیماری های حاصل از رسوب کمپلکس ایمنی : (گلومرونفریت)

۱. نفریت حاصل از کمپلکس ایمنی علیه Ag های خودی (اتو ایمنی) در بیماری لوپوس که ناشی از ازدیاد حساسیت تیپ III است ← SLE
- Ag های آن هسته است و محلول و آزاد است . عوارض پوستی و کلیوی دارد . کمپلکس ایمنی که در خون تشکیل شد در کلیه ها به صورت دانه ای رسوب می کند .
 - ۷۰٪ موارد ← رسوب در گلومرول
 - ۳۰٪ موارد ← رسوب در بافت خارج گلومرول
- ✓ خانم های جوان در دوران بارداری در معرض ابتلا به این بیماری هستند .
- ✓ از نمک های طلا برای درمان بیماری لوپوز یا مفصلی و بیماری های اتوایمیون مصرف می کنند .

۲. گلومرونفریت علیه Tumor Ag ها (Neoplasia):

در بسیاری از موارد بیماران سرطانی به خصوص لوسمی ها و لنفومی ها IC های زیادی تشکیل می شود که بایستی درمان شوند و مقدار این کمپلکس های ایمنی را ↓ می دهند .

۳. بیماری اتوایمیون (Wegner's granulomatosis):

پاسخ های ایمنی ضد سیتوپلاسم نوتروفیل ها ایجاد می شود ← Ab می تواند ایجاد گلومرونفریت کند .

← اما کمپلکس ایمنی به خاطر Ag با منشا اگزوزنی :

۱. گلومرونفریت به خاطر Ag های میکروبی ناشی از عفونت استرپتوکوکی که به صورت کمپلکس ایمنی و به همراه C₃ در ناحیه زیر اپی تلیالی گلومرول رسوب می کند ← نمای دانه دار ایجاد می کند .
۲. تشکیل IC در گلومرول به خاطر مصرف داروها مثل پنی سیلین , نمک های طلا و سرم های خارجی (سرم درمانی برای ضد کزاز و دیفتیری و هاری (Serum sickness)

۳. بیماری Henoeh Shonlein Purpura : به خاطر پاسخ غیرطبیعی Iga (افزایش بسیار زیاد آن) به عوامل عفونی در سطوح مخاطی یا دارو ها ایجاد می شود ←

Iga + C₃ . همراه فیبرین در مزانژیال رسوب می کند ← ایجاد ←

- گلومرونفریت پرولیفراتیو
- خونریزی در روده
- پوپورای پوستی
- دردهای شکمی
- ضایعات وریدی و شریانی

← ↑ غیرطبیعی Iga = Iga نفروپاتی

▲ تشخیص ایمونوپاتولوژیک کمپلکس ایمنی ←

✓ عوامل عفونی ← تست سرولوژیکی و وجود Ab ضد آنتی ژن های استرپتوکوک و هپاتیت B , C و HIV

✓ بیماری SLE ← Ab ضد هسته و ضد DNA

✓ سنجش میزان سرمی کمپلمان ← SLE • گلومرونفریت ناشی از عفونت استرپتوکوکی ← در این دو مورد ↓ می یابد .

✓ جستجوی فاکتور نفریتیک در سرم ← سبب فعال کردن مسیر آلترنیتیو کمپلمان می شود ← در بیماران مبتلا به گلومرونفریت پرولیفراتیو مامبرانی دیده می شود .

✓ بیوپسی کلیه ← مشاهده رسوب گرانولار یا دانه کمپلکس ایمنی در گلومرول کلیه (گاهی در مزانشیوم یا در دیواره ی گلومرول)

۲. آسیب بافتی ناشی از فعالیت ایمنی سلولی :

در این مورد Ab دخالتی ندارد بلکه ارتشاح سلول های التهابی مثل نوتروفیل ها , مونوسیت ها , لنفوسیت های T و یا پلاکت ها در گلومرول ها باعث آسیب رسانی می گردد .
مثلاً وجود سایتوکاین هایی که از سلول T ترشح می شود ← ↑ نفوذپذیری سد گلومرولی ← ↑ دفع Prot از سد فیلتراسیون گلومرولی ← گلومرونفریت Focal • گلومرونفریت

Segmental

← تولید سایتوکاین های التهابی ← IL-1 • TNF • IL-8

▲ انواع بیماری های ایجاد شده توسط ایمنی سلولی :

۱. سندرم نفریتیک (Minimal – change Nephropathy (MCN)) ←

✓ در ۹۰٪ کودکان علت اصلی سندرم نفریتیک است .

✓ در ۱۰٪ بالغین علت اصلی سندرم نفریتیک است .

✓ علایم ←

• ادم نفرتیک

• پروتئینوری ← بدون هر گونه اختلال واضح کلیوی

✓ رسوب ایمونوگلوبولین دیده نمی شود و ↓ کمپلمان خون هم نداریم!

✓ اما گاه ↓ پروتئین خون دیده می شود.

✓ علت: عملکرد غیرطبیعی سلول T و محصولات آن

۲. نفريت توبولواینترستیشیال: (Tubulointerstitial Nephritis (TN)

✓ این نفريت دو منشا دارد

• ایمنی هومورال ← رسوب خطی در توبول

• ایمنی سلولار (CMI) ← در نهایت ارتشاح سلول های تک هسته ای به بافت اینترستیشیال بدون آنتی بادی ضد TBM. این بیماری بیشتر

ناشی از ازدیاد حساسیت به دارو ها مثل آنتی بیوتیک ها ، ضد التهابی های غیراستروئیدی و داروهای مدر است ← در این مورد ← ساکوئیدوز •

پیلونفریت • سندرم شوگرن • هپاتیت مزمن فعال • رد حاد پیوند کلیه • گلوMERONفریت ناشی از آنتی بادی ضد GBM

✓ تشخیص این بیماری: لازم به بیوپسی است:

• بیماری ناشی از هومورال بود ← مشاهده رسوب خطی ایمونوگلوبولین ها و کمپلمان در TBM

• بیماری ناشی از سلولار باشد ← حضور لنفوسیت های T و سلول های B. البته از T سل ها زیر گروه های CD₄⁺ (T کمکی) و CD₈⁺ (T

سرکوبگر) هر کدام در بعضی بیماری ها با نسبت متفاوت حضور دارند .

▪ بیماری ناشی از دارو ← CD₈⁺ غالب

▪ بیماری رد کلیه ← CD₈⁺ و CD₄⁺ هر دو

جمع بندی:

✓ بیماری کلیوی ناشی از سیستم ایمنی ←

• ایمنی سلولار ← ارتشاح سلول ایمنی

• ایمنی هومورال ← حضور Ab و کمپلکس ایمنی

✓ ایمنی هومورال ←

• گلوMERONفریت

○ Ab

○ کمپلکس ایمنی ← آگزوژنی • آندوژنی

• توبولواینترستیشیال

• Focal Glomeru Sclerosis

✓ ایمنی سلولی ←

• Minimal – Change Nephropathy (MCN)

• توبولواینترستیشیال

▲ تشخیص:

• رسوب خطی ← در ایمنی هومورال به خاطر Ab (سندرم --گود پاستچر)

• رسوب گرانولار (دانه ای) ← در ایمنی هومورال به خاطر کمپلکس ایمنی (SLE)

• مصرف پروتئین کمپلمان و کاهش آن ها در خون در ایمنی هومورال

• حضور T cell و نوتروفیل و سلول التهابی در بافت کلیه در بیماری های با منشاء ایمنی سلولار

* تشکر از جزوه کامل مریم عابدینی

فیزیولوژی کلیه

جلسه ۱

تعداد تقریبی سوال : ۷

اعمال کلیه ها :

✓ اعمال دفعی

- فرآورده های نهایی متابولیک که نیازی به وجودشان نیست یا مضرند .
- دارو
- حشره کش و ...

✓ اعمال تنظیمی : (مهمترین وظیفه کلیه)

- آب
- الکتورلیت ها : اگر فرد روی ۳۰ میلی اکی والان نمک مصرف کند ، این ۳۰ تا دفع می شود . اگر نمک مصرفی ۱۰ برابر شود ، دفع نمک افزایش یافته و در عرض چند روز اضافی نمک دفع می شود

✓ اعمال ترشچی (اندوکراین) : مثل : رنین • آنژیوتانسین • برادی کینین • پروستاگلاندین • ۱ ، ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول

وظیفه کلیه برقراری تعادل ($input = output$) است ←

✓ اگر $input < output$ آن ماده ← بالانس مثبت

✓ اگر $output > input$ ← بالانس منفی

■ اعمال ترشچی کلیه ها :

نقش کلیه در تنظیم فشار خون در سه بازه انجام می شود ←

✓ کوتاه مدت : نقش قلب مهم : تغییر Position ← تغییر BP ← تنظیم سریع BP با رسپتورها و رفلکس های عصبی

✓ میان مدت : نقش کلیه ها بارز است : سیستم رنین آنژیوتانسین (رنین باعث تولید Ang II می شود)

✓ طولانی مدت : کلیه مهمترین نقش را دارد : با تنظیم تعادل سدیم - آب (فشار خون \propto حجم خون و حجم خون \propto حجم مایعات خارج سلولی ← ^{از طرفی} حجم مایعات خارج سلولی به آب و سدیم بستگی دارد .

تنظیم میان مدت فشار خون :

در ابتدا آشنایی با ۲ ماده :

• رنین : ترشح توسط سلول های جنب گلوبولینی یا گرانوله در جدار شریانچه ی آوران که در واقع عضله ی صاف تغییر یافته هستند . عوامل موثر در ترشح آن ←

○ تحریک سمپاتیک

○ افت BP

○ جریان ، NaCl ، ماکولا دنسا

• آنژیوتانسینوزن : تولید توسط کبد ← ورود به خون

• اثرات آنژیوتانسین II :

○ $BP \leftarrow \uparrow$ ، میل به آب (با اثر بر مرکز تشنگی) ، میل به نمک (با اثر بر مرکز اشتها) ، احتباس آب و نمک

○ انقباض عروق

○ کاهش GFR

• ماکولادنسا : سلول های ابتدای دیستال لوله ی هنله که متراکم تر و نرده ای تر هستند . و سیگنالی از این ها آزاد می شد که روی گلوبولین آوران و واپران اثر دارد .

و اما توضیح تنظیم میان مدت : $BP \downarrow$ ← ترشح رنین ← ورود رنین به خون ← تبدیل Ang به Ang I (دکاپتید) ← عبور Ang I از مویرگ های ریوی و تبدیل به Ang II با

آنزیم Converting ← اثر Ang II بر غده ی آدرنال ← \uparrow آلدسترون ← \uparrow بازجذب Na ← \uparrow آب ← \uparrow حجم خون و فشار خون

☑ عوامل تولید کننده رنین ←

✓ تحریک سمپاتیک : آزاد سازی نور اپی نفرین از انتهای عصب سمپاتیک ← اتصال به β_1 آدرنرژیک ← ترشح رنین

✓ کاهش فشار خون : سلول های گرانوله مثل سلول عصبی با تغییر کشش (ناشی از تغییر BP) ترشح رنین را تغییر می دهند .

✓ \downarrow مقدار NaCl در ماکولا دنسا : تحریک گرانوله ← \uparrow رنین ← \uparrow فشار خون و \downarrow GFR

* دیگر اعمال کلیه :

۱. تولید اریتروپوئیتین :

✓ توسط سلول مزانشیال ← اثر بر مغز استخوان ← تولید RBC (تولید ۱۰ الی ۱۵٪ اریتروپوئیتین = کبد)

✓ تحت تاثیر : ۱. هیپوکسی کلیه • ۲. هیپوکسی سایر بافت ها ← افزایش می یابد که توسط پروستاگلاندین و اپی نفرین به کلیه منقل می شود .

۲. تنظیم تولید Vit.D : ۱ ، ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول یا کلسی توی زل یا Vit D₃ یا فرم فعال Vit D (ایجاد توسط تابش UV به ۷ د هیدروکسی کلسترول)

و اما Vit D₃ ← انتقال از پوست به کبد ← هیدروکسیله شدن در موقعیت ۲۵ ← ایجاد ۲۵ هیدروکسی Vit D₃ ← انتقال به کلیه ← تبدیل به ۱ ، ۲۵ دی

هیدروکسی Vit D₃ تحت اثر آنزیم PTH .

* ویتامین D فعال هم Vit است و هم هورمون (دارای نقش در تنظیم Ca و فسفات)

۳. گلوکونوژنز (نوسازی گلوکز) = ساخت گلوکز از مواد غیر کربوهیدراتی در شرایط گرسنگی شدید و نبود Glu • اصل این فرآیند در کبد انجام می شود و بعد در

کلیه ها

۴. تنظیم تعادل اسید و باز به کمک دستگاه تنفس

↓ اسمولالیتیه ←

✓ عدم باز جذب H₂O در توبول Distal

✓ باز جذب مواد محلول (۱۰٪)

لوله Proximal ←

✓ باز جذب ۶۵٪ مواد (AA, Glu, FA)

✓ چین خوردگی غشا راسی و قاعدگی ← افزایش باز جذب آب

پایین رو هنله ←

✓ نفوذ پذیر به آب (۱۵٪)

← ↑ اسمولالیتیه

✓ عدم نفوذ پذیر به آب به مواد محلول

بالا رو هنله ←

✓ نفوذ پذیر به مواد محلول

← ↓ اسمولالیتیه

✓ نفوذ ناپذیر به آب ←

توبول Distal ←

✓ عدم باز جذب H₂O

← ↓ اسمولالیتیه

✓ باز جذب مواد محلول (۱۰٪)

* لوپ بالارو هنله + توبول دیستال ← قطعه رقیق کننده (عدم باز جذب H₂O)

(تایپ مجدد نقاشی ها)

نفرون ها بر حسب طول هنله ←

✓ قشری : هنله کوتاه

✓ مجاور مرکزی : هنله بلند ← نقش در تغلیظ ادرار

* سلول انتهای توبول Distal و مجرای جمع کننده ←

✓ اصلی (با تعداد زیاد) : ۱. باز جذب H₂O • ۲. باز جذب Na • ۳. ترشح K (تحت کنترل فیزیولوژیک = هورمونی و ..)

✓ بینابینی : ۱. باز جذب K • ترشح H⁺

تعداد نفرون ها : ۲ میلیون و ۴۰۰ هزار تا ← از ۴۰ سالگی هر سال ۱۰٪ از نفرون ها از بین می روند.

ساختمان نفرون ←

✓ جز تصفیه کننده ← جسمک کلیوی ← { 1. گلومرول }
 { 2. کپسول بومن } ایجاد فیلتراسیون که ۳ لایه دارد ←

○ اندوتلیال مویرگ

○ غشای پایه , ۳ لایه ←

▪ لامینا ریرا اینترنا (داخلی ترین ، شفاف)

▪ لامینا دنسا (متراکم)

▪ لامینا ریرا اکسترننا (شفاف)

○ اپی تلیال بومن (با شارژ منفی)

✓ اجزای لوله ای ← به مجرای جمع کننده (منشا جنینی متفاوت از نفرون) می رسد .

عبور مواد از سد تصفیه ←

✓ اندازه : کمتر از 20A عبور آسان ، بیش از 42A عدم عبور

✓ بار الکتریکی : هر چه مثبت تر عبور راحت تر (اما چرا ؟ اپی تلیال بومن شارژ منفی دارد ← دفع الکترواستاتیک مواد دارای بار منفی (مثل Pro ها) ← مانع

filtration پروتئین ها)

○ مثلا : دکستران : (تایپ مجدد نمودار)

○ مثلا : نفروپاتی جزئی ← از دست رفتن شارژ منفی غشای پایه ← عبور Pro از سد تصفیه ← دفع ادراری Pro

○ نکته : هر ماده متصل به Pro پلاسما نمی تواند از سد تصفیه عبور کند . مثلا : ۱. Ca^{2+} ، ۲. اسیدهای چرب ، ۳. هورمون های باند شده مثل T3 و

T4 ، ۴. استروئید ها

☑ پدیده ی گیبس دونان : غلظت کاتیون ها در پلاسما اندکی بیش از مایع میان بافتی است (حدود ۲٪) . چرا ؟ Pro های پلاسما بار منفی دارند ← تمایل به جذب کاتیون ها

جلسه ۲

۳ فرآیند تشکیل ادرار ←

- ✓ فیلتراسیون: حرکت دسته جمعی پلاسما از سمت خون به کپسول بومن
- ✓ بازجذب: حرکت مواد از سمت لوله به خون
- ✓ ترشح: برعکس بازجذب ←

- ماده از خون ← فضای میان بافتی ← سلول جدار نفرون ← مجرای لوله
- ماده گاهی در خود سلول جدار نفرون سنتز می شود.

نیروهای موثر در Filtration:

✓ موافق تصفیه ←

○ هیدروستاتیک مویرگ گلومرول $P_G = 60 \text{ mmHg}$

○ اسمزی کلئیدی بومن: $\Pi_{BC} = 0$ (در حالت نرمال پروتئین filt نمی شود پس صفر است)

✓ مخالف تصفیه ←

○ اسمزی کلئیدی (انکوتیک) مویرگ گلومرول: $\Pi_G = 32$ (به علت Pro خون به خصوص آلبومین)

○ هیدروستاتیک کپسول بومن $P_B = 18 \text{ mmHg}$

فشار خالص تصفیه یا NFP یا Net Filtration Pressure = نیروی مخالف - نیروی موافق = $(32 + 18) - (60 + 0) = 10 \text{ mmHg}$

Glomerular Filtration Rate = GFR = میزان ماده ای که فیلتره می شود = $125 \text{ ml/min} = 7500 \text{ ml/h} = 180 \text{ L/day} \leftarrow 178/5L$ بازجذب

* نکته تابلو: نقش بازجذب مهمتر از ترشح است. ← عدم بازجذب: از دست دادن پلاسما در ۵ الی ۲۴ دقیقه

عوامل موثر بر GFR ←

✓ $NFP = 10$ عوامل موثر نیروهای استارلینگ است.

✓ ضریب تصفیه یا $kf \leftarrow$

○ مساحت مویرگ های گلومرولی که بازجذب می کنند. (با انقباض مزانشیال ← سطح filt ↓ ← GFR)

○ قابلیت هدایت هیدرولیک یا نفوذپذیری مویرگ ها

○ نکته: غیر مستقیم حساب می شه. $12.5 = \frac{GFR}{NFP}$

○ نکته: روش اصلی برای تغییر GFR نیست اما اثر روی GFR دارد.

* سلول های مزانشیال (در خارج گلومرول ها) ←

✓ دارای اکتین و میوزین (قدرت انقباض) ← انقباض ← سطح filt ↓ ← GFR

✓ انقباض تحت تاثیر ←

○ هیستامین, Ang II, اندوتلین, اپی نفرین, PGF_2 , لکومتین, ترومبوکسان A_2 , فاکتور مشتق از پلاکت ها, فاکتور فعال کننده پلاکت ها

✓ انبساط تحت تاثیر ←

○ ANF (ANP)

○ دوپامین

○ پروستاگلاندین D_2, A_2

○ CAMP

دیابت مزمن کنترل نشده یا Hypertension ← $GFR \uparrow$ ← kf ^{چیرن} تغییر ←

✓ ↑ محافظت غشا ← ↓ هدایت

✓ ↓ مساحت مویرگ گلومرولی

* kf مویرگ گلومرولی ← ۴۰۰ برابر سایر مویرگ ها • چرا؟ ۱. قابلیت هدایت بالا • ۲. مساحت filt بالا

نیروهای موثر در NFP:

✓ فشار هیدروستاتیک گلومرولی P_G : تحت تاثیر ← فشار خون • انقباض آوران (مقاومت شریانچه آوران) • انقباض وایران (مقاومت شریانچه وایران)

○ BP: $BP \uparrow \leftarrow P_G \uparrow \leftarrow GFR \uparrow$ (البته مختصر است, چون تعدیل می شود)

○ مقاومت آوران ←

▪ \uparrow (انقباض) ← $P_G \downarrow \leftarrow GFR \downarrow \leftarrow RBF \downarrow$ (Renal Blood Flow). عوامل موثر: Ang II در دوز بالا, اندوتلین, نور آدرنالین, ADH,

Blocker های پروستاگلاندین

- \downarrow (اتساع) $\leftarrow P_G \leftarrow GFR \leftarrow RBF \uparrow$ • عوامل موثر: پروستاگلاندین، کینین، دوپامین در دوز \downarrow , AMP, NO
- مقاومت وایران \leftarrow
- \uparrow (انقباض) \leftarrow (عوامل موثر: Ang II با دوز پایین (کلاً \downarrow RBF را در نظر بگیرید))
 - در حد خفیف باشد (مقاومت ۱ برابر شود) $\leftarrow P_G \uparrow \leftarrow GFR$
 - در حد شدید باشد (۲ تا ۳ برابر شود) \leftarrow ثابت P_G و $\uparrow \Pi_G \leftarrow GFR$
- \downarrow (اتساع) $\leftarrow P_G \downarrow \leftarrow GFR \leftarrow RBF \uparrow$ • عوامل موثر: Ang II Blockers

نکات:

- همیشه وقتی مقاومت زیاد می شود، RBF کم می شود.
- اگر هم آوران و هم وایران گشاد یا تنگ شوند \leftarrow عدم تغییر GFR
- Ang II \leftarrow تنگی آوران و وایران اما \leftarrow وایران به Ang II حساستر است \leftarrow در روز پایین هم اثر دارد.
- ✓ فشار انکوئتیک گلمرول \leftarrow
- فشار انکوئتیک پلاسما $\leftarrow \uparrow \leftarrow GFR \downarrow$
- Filtration fraction (کسر فیلتراسیون): مقدار فیلتر شده به کل پلاسمای RBF = 20 - 25% $FF = \frac{GFR}{RPF}$ (RPF = 605-650)
- $FF=20\%$ \leftarrow یعنی با هر بار عبور پلاسما از کنار نفرون یک پنجم آن فیلتر می شود.
- و اما نحوه اثر گذاری FF بر GFR: $\uparrow FF \leftarrow$ تغلیظ Pro $\leftarrow \uparrow \Pi_G \leftarrow GFR \downarrow$
- هرچه از آوران به سمت وایران می رویم فشار انکوئتیک زیاد می شود.
- ✓ فشار انکوئتیک کپسول بومن:
- در حالت طبیعی = ۰ است \leftarrow بدون نقش در میزان GFR
- در حالت پاتولوژیک مثل از دست رفتن شارژ منفی غشا پایه \leftarrow فیلتراسیون Pro $\leftarrow \uparrow GFR$
- ✓ فشار هیدروستاتیک کپسول بومن $\leftarrow \uparrow \leftarrow GFR \downarrow$ • اما چگونه: در اثر انسداد در مجاری (با سنگ ها یا رسوبات) \uparrow دارد.

جریان خون کلیه و خود تنظیمی:

جریان خون کلیه: 1.2 L/min و برون ده قلبی = 5.5-5.6 L/min \leftarrow ۲۰ تا ۲۵٪ از Output قلب به کلیه ها می رسد. چرا؟ حفظ GFR \leftarrow انجام وظایف دفعی و تنظیمی

چرا GFR باید حفظ شود (حفظ با مکانیسم های خود تنظیمی و تعادل گلمرولی - توبولی) حتی با وجود تغییر BP \leftarrow اگر

✓ $GFR \uparrow$: سرعت بالای عبور مواد \leftarrow عدم بازجذب مواد لازم

✓ $GFR \downarrow$: سرعت پایین عبور مواد \leftarrow حتی بازجذب مواد دفعی

$$RBF = 1.1 - 1.2 \leftarrow \left(\frac{\text{اختلاف فشار}}{\text{مقاومت عروق}} \right) = \frac{\text{فشار ورید کلیه - فشار شریان کلیه}}{\text{مقاومت عروق}}$$

مقاومت عروق: این مقاومت بیشتر در ۱. شریان های بین لوبولی ۲. شریانچه آوران (Aff) ۳. شریانچه وایران (Eff) تنظیم می شود و جریان کلیه را تنظیم می کند.

• و اما: عوامل موثر روی مقاومت عروق:

✓ اعصاب سمپاتیک با عصب دهی Af و Ef و بخش های مختلف نفرون

✓ هورمون ها و اتاکونید ها (= مواد موضعی که از کلیه ترشح شده و روی خود کلیه موثرند)

۱. اعصاب سمپاتیک:

✓ در حالت استراحت: تأثیری روی مقاومت عروق ندارند.

✓ در حالت تحریک شدید (به کلمه شدید توجه کنید، تحریک خفیف اثر ندارد (مثل تحریک بارورسپتورها) و اما تحریک شدید بر اثر: ترس، ایسکمی، واکنش

عاطفی شدید، واکنش دفاعی، خونریزی مغزی) \leftarrow تحریک گیرنده α_1 و α_2 آدرنرژیک عروق کلیه \leftarrow انقباض $\leftarrow RBF \downarrow \leftarrow GFR \downarrow$

و اما روش اثر این اعصاب:

✓ اثر گیرنده β_1 سلول های جنب گلمرولی (Juxtaglomerular) \leftarrow ترشح رنین $\leftarrow BP \uparrow$

✓ اثر بر گیرنده α و β لوله ی Proximal \leftarrow بازجذب NaCl \leftarrow \uparrow حجم مایعات خارج سلولی $\leftarrow BP \uparrow$

✓ اثر بر گیرنده α_1 و α_2 جدار عروق \leftarrow \uparrow مقاومت عروق $\leftarrow GFR \downarrow$ و $BP \uparrow$. این کاهش RBF به خاطر \uparrow مقاومت می تواند باعث نارسایی کلیه شود، به همین دلیل

سمپاتیک از طرفی با تحریک آزاد سازی NO و پروستاگلاندین عروق را گشاد کرده و جلوی نارسایی را می گیرد.

و اما هورمون ها \leftarrow

✓ **Vasoconstrictor** ← R ↑ ← RBF ↓ ← GFR ↓ • مثال :

- اپی نفرین : از مرکز آدرنال با تحریک سمپاتیک
- اندوتلین : از سلول آسیب دیده عروق
- **Ang II** : با انقباض Eff
- عوامل دیگر مثل : ADH (وازوپرسین) ، سروتونین و در دوزهای فارماکولوژیک (بالا)

✓ **Vasodilator** ← R ↓ ← GFR ↑ • مثال : پروستاگلاندین • NO • برادی کینین

* ↑ فشار خون ← جریان خون (به شرط عدم تغییر مقاومت) ← کلیه از این اصل استفاده می کند . اگر با افزایش ۲۵٪ ای فشار خون ، RBF و GFR هم ۲۵٪ زیاد شود ، با توجه به عدم بازجذب ، بیش از یک حد معین ، حجم ادرار ۴۰ لیتر می شود . که اینطور نیست و کلیه با تغییر مقاومت عروقیش GFR را ثابت نگه می دارد .

جلسه ۳

دلیل ثابت ماندن GFR با وجود تغییر فشار خون :

✓ خود تنظیمی ←

- فیدبک توبولی گلومرولی (وابسته به جریان) ←
 - فیدبک شریانه آوران
 - فیدبک شریانه وبران
- میوژنیک (وابسته به فشار)

✓ تعادل گلومرولی - توبولی

و اما توضیح هر کدام :

۱. خود تنظیمی : $\uparrow BP \leftarrow \uparrow GFR \leftarrow \uparrow NaCl$ آزاد شده و رسیده به ماکولا دنسا \leftarrow بازجذب NaCl توسط ماکولا دنسا^۹ \leftarrow تورم آن ها \leftarrow دیپلاریزاسیون \leftarrow باز شدن کانال غشایی Ca^{2+} \leftarrow آزاد سازی سیگنال به خاطر Ca \leftarrow اثر بر گلومرول \leftarrow آزاد سازی ATP \leftarrow ایجاد آدنوزین \leftarrow آزاد سازی A از غشای Basolateral که کنار گلومرول است \leftarrow
 - ✓ اتصال A به گیرنده هاش روی آوران $\leftarrow Ca \uparrow$ داخل سلولی \leftarrow انقباض رگ $\leftarrow GFR \downarrow$
 - ✓ اثر بر جوکستاگلومرولی $\leftarrow Ca \uparrow$ \leftarrow ترشح رنین $\leftarrow Ang II \downarrow$ ^{۱۱}
 - ✓ اثر بر مزانشیال Cell $\leftarrow Ca \uparrow$ داخل سلول \leftarrow انقباض \leftarrow سطح فیلترسیون (KF) $\leftarrow GFR \downarrow$
۲. تعادل گلومرولی - توبولی : وقتی $\uparrow GFR \leftarrow \uparrow$ کسر فیلتراسیون (FF) $\leftarrow \uparrow$ فشار انکوتیک مویرگ دور توبولی \leftarrow افزایش بازجذب^{۱۲} \leftarrow جلوگیری از ایجاد مقدار خیلی زیاد ادرار

- ✓ نکته بالینی : مصرف غذای Pro^{۱۳} $\leftarrow AA \uparrow$ خون \leftarrow فیلتر شدن این AA \leftarrow جذب در پروگزیمال با هم انتقالی Na \leftarrow بازجذب Na \uparrow و به دنبالش Cl \leftarrow رسیدن NaCl کمتر به ماکولا دنسا^{۱۴} \leftarrow تنگی وبران • گشادی آوران $\leftarrow \uparrow$ فشار هیدروستاتیک گلومرول $\leftarrow GFR \uparrow$
- ✓ مسمومیت با فلزات سنگین و تتراسایکلین \leftarrow آسیب به سلول های پروگزیمال \leftarrow توقف بازجذب Na \leftarrow رسیدن Na زیاد به ماکولا دنسا $\leftarrow GFR \downarrow$ و ...
- پس : میزان NaCl دفع شده بر میزان GFR اثر خیلی زیادی دارد و حتی در مواردی مثل مورد بالا که GFR نرمال است ، اما میزان NaCl در حال دفع غیر نرمال است ، روی GFR اثر دارد . که مخرب هم هست .

کلرانس کلیوی :

تعریف : حجم پلاسمایی که در واحد زمان از ماده ای توسط کلیه ها پاک می شود (واحد \leftarrow حجم بر واحد زمان)

فیلتر و ترشح و عدم بازجذب (مثل PAH) = تصفیه کلی و دفع $\rightarrow 650 < \text{کلرانس} < 0$

✓ اصلا فیلتر نشده : Pro

✓ فیلتر شده و کامل بازجذب شده : گلوکز یا A.A

$$Cr_x = \frac{\text{مقدار } x \text{ دفع شده}}{\text{غلظت پلاسمایی } x} = \frac{(Vx) \text{ جریان ادرار} \times \text{غلظت ادراری } (Ux)}{\text{غلظت پلاسمایی } x} = \frac{\frac{g}{min}}{\frac{g}{ml}} = \frac{ml}{min}$$

تابو که Cr تحت تاثیر فیلتراسیون ، ترشح و بازجذب \leftarrow ماده ای که کاملا فیلتر می شود و باند به Pro پلاسمای نیست و ترشح و بازجذب ندارد $GFR = Cr$ مثل اینولین می دانیم که کاهش GFR گاهی تنها علت بیماری است .

پس محاسبه اش گاهی ضروری است . پس با تزریق اینولین \leftarrow ایجاد غلظت ثابت از آن • اندازه گیری مقدار دفع شده \leftarrow محاسبه

$GFR = Cr_{InI}$ * اینولین دارای چند ویژگی مهم از جمله : ذخیره بافتی ندارد ، میزان GFR را تغییر نمی دهد ، توسط سلول های توبول کلیوی ذخیره ، تجزیه و سنتز نمی شود . مشککش هم آگزوزن بودن آن است .

* Cr اینولین ربطی به غلظت پلاسمائی اش ندارد و همیشه در فرد نرمال $GFR = 125$ است . (یک بار دیگر تعریف را بخونید !)

و اما ویژگی های Cr \leftarrow

✓ حسن ها \leftarrow

^۹ در غشا ماکولا دنسا و بازوی بالارونده لوله هنله پمپ Na, K, 2Cl داریم که Symporter است .

^{۱۰} دقت کنید : $\uparrow Ca$ داخل سلولی \leftarrow ترشح رنین و برعکس هم صادق است . از طرفی $\uparrow CAMP \leftarrow$ ترشح رنین می شود .

^{۱۱} بیشترین محل اثر Ang II \leftarrow آرتریول وبران \leftarrow علت : تعداد بیشتر گیرنده

^{۱۲} عامل و نیروی اصلی برای بازجذب فشار انکوتیک مویرگ های دور توبولی است .

^{۱۳} برای گلوکز هم مثل این وجود دارد .

^{۱۴} برای درک بهتر این قسمت به خودتنظیمی مراجعه کنید .

○ اندوژن است و حاصل از متابولیسم کراتین عضلات است .

○ غلظت پلاسمایی اکثراً ثابت .

✓ عیب ← فیلتر کامل ، عدم بازجذب . اما کمی ترشح ← کم $GFR < Cr_{Cr}$

* در مورد کراتین : مقدار ثابتی = $GFR \times \text{غلظت پلاسمایی کراتین } (P_{creatin}) \leftarrow P_{creatin} \propto \frac{1}{GFR}$ بر اثر کاهش GFR غلظت پلاسمایی Cr_{Creat} افزایش می یابد ← مقدار دفع شده بیشتر می شه . یعنی همواره دفع و تولید کراتینین مقدار ثابتی است .

* از یوتامالات ، $E\beta$ با کروم ۵۱ نشان دار شده و اوره هم می توان استفاده کرد .

☑ **Fraction of filtered water reabsorbed :**

غلظت ادراری اینولین < غلظت پلاسمایی اینولین (۱۰۰ برابر) (از طرفی بازجذب و ترشح هم که نداشتیم) ← بازجذب آن توسط لوله های کلیوی نتیجه

مقدار آب جذب شده ← $1 - 0.01 = 0.99$

مقدار آب دفع شده همراه اینولین ← $0.01 = \frac{1}{100} = \frac{V_{in}}{P_{in}}$

حالا اگر در هر بخش لوله غلظت را اندازه بگیریم می توانیم باز جذب را محاسبه کنیم .

مثلا در لوله پروکسیمال ← $3 = \frac{TF_{in}}{P_{in}}$ • میزان بازجذب تا اینجا تا اینجا ← $1 - \frac{1}{3} = \frac{2}{3}$

و اما در مورد ماده ای مثل Na^+ ← $1 = \frac{TF_{Na}}{P_{Na}}$ چرا ؟ چون سدیم خودش هم بازجذب می شود و غلظت آن ثابت می ماند .

← نتیجه گیری مهم

✓ $\frac{TF_x}{P_x} < \frac{TF_{in}}{P_{in}}$ ← ماده X بازجذب داشته است .

✓ $\frac{TF_x}{P_x} > \frac{TF_{in}}{P_{in}}$ ← آن ماده ترشح داشته است . مثل PAH

✓ $\frac{TF_x}{P_x} = 0$ ← ماده ۱۰۰٪ در پروگزیمال بازجذب شده است . مثل A.A و Glu

* در کل اسمولاریته TF نسبت به P بدون تغییر می ماند و تقریباً ۱ است .

☑ **PAH یا پارآمینو هیپوریک اسید :**

✓ فیلتراسیون راحت

✓ عدم بازجذب

✓ $Cr = RPF$

✓ استفاده به منظور اندازه گیری جریان پلاسمای موثر کلیوی (= بخشی از پلاسما که از بخش های ترشحي و فیلتری عبور می کند و به چربی دور لگنچه و مدولا خون نمی دهد)

$$RPF = \frac{RPF_{effective}}{\text{میزان برداشت}} = \frac{Cr_{PAH}}{\text{نسبت برداشت}}$$

$$\text{میزان برداشت } PAH = \frac{\text{میزان } PAH \text{ خونی شریان کلیوی} - \text{میزان } PAH \text{ خونی شریان کلیوی}}{\text{میزان برداشت } PAH \text{ (یعنی درصد } PAH \text{ برداشته شده از خون)}}$$

$$RBF = \frac{RPF}{1 - HCT (45\%)}$$

$$ERBF = \frac{ERPF}{1 - HCGT}$$

RPF effective (RPF) ← در کلیه سالم = ۹۰٪ • در کلیه بیمار = کمتر از ۹۰٪

و اما یک مسئله برای درک مطلب و دوره :

☑ اگر $PAH = 1 \text{ mg}$ در هر ۱۰۰ ml پلاسما وجود داشته باشد و 5.85 mg از این اسید در دقیقه وارد ادرار شود ، کلیرانس آن چقدر است ؟

$$Cr_x = \frac{\text{مقدار } x \text{ دفع شده}}{\text{غلظت پلاسمایی } x} = \frac{5.85 \text{ mg/min}}{0.01 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}} = 585 \frac{\text{ml}}{\text{min}}, \quad Cr_{PAH} = ERPF$$

$$RPF = \frac{ERPF}{\text{میزان برداشت}} = \frac{585}{90\%} = 650 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$$

$$\text{جریان خون کلیه} = \frac{RPF}{1 - hct} = \frac{650}{1 - 0.48} = 1182 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$$

می دانیم :

✓ مقدار بازجذب شده - مقدار ترشح شده + مقدار فیلتر شده = مقدار دفع شده

✓ مقدار فیلتر شده - مقدار دفع شده = مقدار انتقال یافته ←

- عدد منفی = ترشح خالص است .
- عدد مثبت = نشان دهنده بازجذب خالص (یعنی در آخر مقدار فیلتر شده بیش از دفع شده است)
- $$\leftarrow (PF)x = \frac{\text{مقدار دفع شده}}{\text{مقدار فیلتره شده}} = \frac{U_x \times V}{GFR \times P_x}$$

▪ بزرگتر از ۱ ← ترشح داشتیم

▪ مساوی ۱ ← Inulin

▪ کوچکتر از ۱ ← بازجذب

اما یک مثال : $GFR = 100$, $P_{Na} = 140$, $U_{Na} = 70$, $V = 1$, بازجذب توبولی سدیم = ؟ ←

سدیم فیلتر شده = $P_{Na} \times GFR = 14000$ (رابطه بالایی)

سدیم دفع شده = $V \times U_{Na} = 70$

← بازجذب = $14000 - 70 = 13930$

پردازش توبولی مواد :

هر ماده ای برای بازجذب باید مسیر رو به رو را طی کند : سلول های اپی تلیال توبول ← فضای بین بافتی ← سلول اندوتلیال ← خون • مسیر ترشح هم عکس این است .
روش های بازجذب :

✓ پاراسولار (کنار سلولی) ← غیرفعال (انتشار) • ۱ مرحله ای • تحت اثر گرادیان الکتروشیمیایی

✓ Transcellular (خلال سلولی) ← فعال یا غیر فعال (انتقال فعال اولیه یا ثانویه) • ۲ مرحله ای (ورود به سلول Luminal و خروج از آن)

انتقال فعال :

✓ اولیه : Carrier دارای ATPase

✓ ثانویه : Carrier فاقد ATPase : براساس گرادیان ماده دیگر انواع :

○ Symporter (Cotransport) = هر ۲ ماده در یک جهت

○ AntiPorter (Counter-transport Or Exchange) = ۲ ماده در ۲ جهت

محدود کردن انتقال فعال ←

✓ Transport Max (TM Limited) : غلظت ماده ↑ ← اشباع همه ی Carrier ها ← مثال : فرد دیابتی که گلوکز اوریا دارد .

✓ Gradient - time - limited : که با ۳ عامل رابطه مستقیم دارد ←

○ گرادیان الکتروشیمیایی

○ مدت زمان حضور ماده کنار سلول

○ نفوذپذیری غشا

✓ مثلاً : سدیمی که در لوله ی Proximal بازجذب شده زیاد است ، غلظت سدیم مایع میان بافتی ↑ تر است از لومن ← نشت Na از Tight Junction های لوله

Proximal (پمپ بازجذب کننده ی Na (سدیم - پتاسیم - Symporter) TML نیست و از طرفی در غشای apical وجود ندارد پس تنها راه سدیم خروج نشستی

(است)

پردازش کلیوی گلوکز :

$$P_{Glu} = 1 \frac{m}{ml} , \quad \left(\text{مقدار فیلتر شده} \right) = P_G \times GFR = 1 \frac{mg}{ml} \times 125 \frac{mg}{ml} = 125 \frac{mg}{ml}$$

و اما حداکثر اتصال : زمانی که بار توبولی گلوکز به 320 mg/ml برسد . در این حالت غلظت پلاسمایی Glu = آستانه ← پس از رسیدن غلظت پلاسمایی Glu به آستانه (آستانه

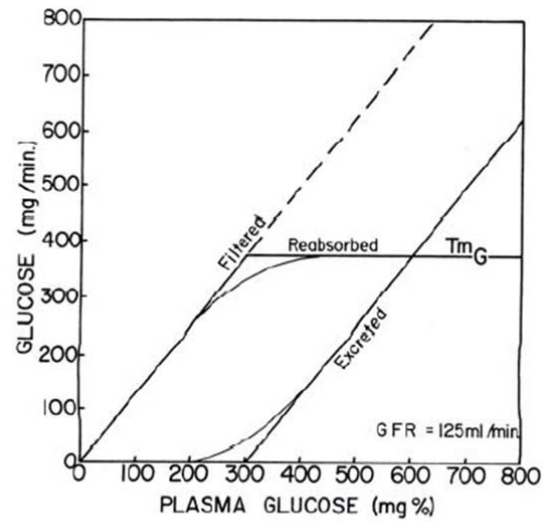
$$= \frac{\text{حداکثر انتقال (320)}}{(120)GFR} = 2.5 \frac{mg}{ml}) \text{ در ادرار Glu را خواهیم دید چون گیرنده ها کاملاً اشباع شده اند .}$$

* حداکثر انتقال در واقع بار توبولی حداکثر است . مواظب باشید .

☑ و اما 2400000 نفری که داریم همگی آستانه یکسانی ندارند و به طور کلی آستانه حقیقی برای گلوکز = 1.8 تا 2 و اما آستانه فیزیولوژیک است ← عامل ایجاد پهنی در

نمودار تیتراسیون Glu

منحنی تیتراسیون گلوکز :



— Titration of the renal tubules of man with glucose.

$$GFR = \frac{\text{فیلتر شده Glu}}{P_{Glu}} = \text{شیب خط Filtered}$$

و اما دلایل دفع ادراری Glu ←

✓ GFR ↑ ← Glu فیلتر شده ← مثال: دیابت حاملگی

✓ P_{Glu} ↑ ← مثل: دیابت مزمن کنترل نشده

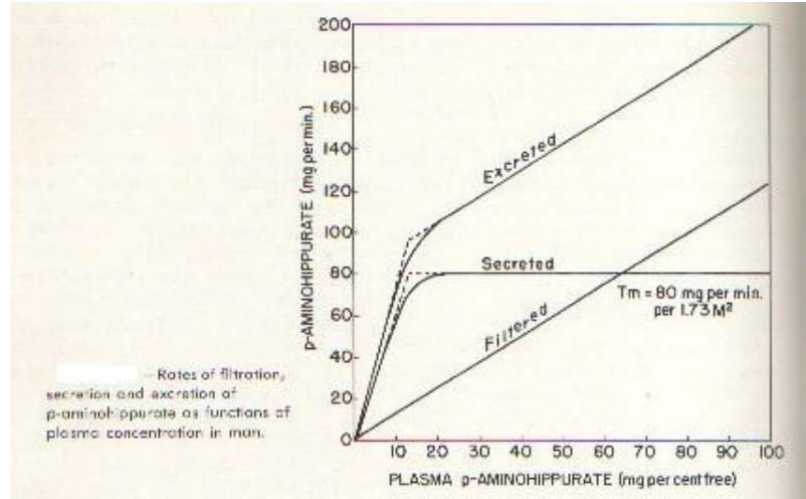
✓ اشکال در مکانیسم اتصال (۱. کاهش تعداد • ۲. نقص آستانه Transporter)

$$TM_{Glu} = P_{glu} \cdot GFR (\text{مقدار شده فیلتر}) - U_{Glu} \cdot V_1 (\text{مقدار دفع شده})$$

$$P_{Glu} = \frac{TM_{Glu}}{C_{in}(=GFR)} \leftarrow \text{مقدار دفع شده در شرایط طبیعی صفر است.}$$

* در گلوکوزاوریا گلوکوز صاحب کلرانس است، و کلرانس آن در بی نهایت به کلرانس اینولین می رسد.

$$C_{Glu} = \frac{\text{مقدار دفع شده}}{\text{غلظت پلاسمایی}} = \frac{U \cdot V}{P_{Glu}} \xrightarrow{\text{رابطه با } \gamma} C_{Glu} = C_{in} - \frac{TM}{P_{Glu} \uparrow} \rightarrow C_{Glu} \cong C_{in}$$



✓ * ترشح PAH در لوله گروگزیمال با Carrier انجام می شود .

✓ که این ها TM دارند و غلظت پلاسمایی از حدی بالاتر بره Carrier ها اشباع می شوند .

✓ * در مورد PAH مقداری که ترشح می شود بیش از مقداری است که فیلتر شده .

✓ PAH در غلظت های پایین معیاری برای اندازه گیری RBF است . نه در غلظت های بالا که Carrier های آن اشباع شده اند و ترشح به طور کامل انجام نمی شود .

همان طور که در منحنی مشخص است بعد از اشباع ترشح ، منحنی دفع و فیلتر با هم موازی می شوند و دیگر $Cr_{PAH} \neq RPF$

در این منحنی هم مثل Glu پهنی داریم اما دلایل :

✓ تفاوت های ساختار نفرون ها و آستانه های متفاوت

✓ Carrier ها مثل E ها دارای ضریب میکائیلوس منتون هستند ← در صورت غلظت ↑ با حداکثر سرعت کار می کنند ← ممکنه Glu بینیم اما به حداکثر انتقال

نرسیده باشند .

✓ Affinity : تمایل Glu یا هر ماده ای به گیرنده اش در غلظت های ↑ در صورت کنده شدن اتفاقی Glu از گیرنده اش . شانس اتصال مجدد خیلی ک است چون غلظت

↑ است ← امکان ورود Glu به ادرار وجود دارد .

☑ آیا در فرد مسن دیابتی اگر Glu در ادرار بود نشان دهنده عدم دیابت است ؟ خیر (پس تست قند خون هم بگیرید) ، به ۲ دلیل ←

✓ در فرد دیابتی به مرور GFR تغییر یافته و کم می شود . پس گلوکز فیلتر شده ↓ می شود ← عدم گلوکز اوریا

✓ سازگاری هایی صورت گرفته و تمام نفرون ها به حداکثر توان خود برای بازجذب Glu می رسند .

تنظیم اسمولاریته (از اینجا بحث خیلی مهم و احتمال سوال دادن شدیداً بالا می ره پس دقت ویژه داشته باشید)

کلیه ها برای تنظیم فشار خون و حجم و اسمولاریته مایعات بدن از تعادل یون سدیم استفاده می کنند .

(از اینجا که سوال زیاد میاد و بیشتر شبیه دفتر نقاشی شده . انشالله ادامهش بعداً !!)

بیوشیمی

(این مبحث در امتحان جامع حداقل ۱ و حداکثر ۲ سوال را به خود اختصاص داده است)

مبحث: تعادل اسید و باز

اسید: ترکیبی که H^+ آزاد کند.

باز: ترکیبی که H^+ را بپذیرد.

قلیا: ترکیب یک فلز قلیایی با یون بازی قوی مثل OH^-

HA (اسید) \leftrightarrow A^- (باز) + H^+

$$H^+ = Ka \frac{[HA]}{[A^-]} \xrightarrow{\text{چون غلظت } H^+ \text{ در محیط خارج سلولی } \downarrow \text{ است می گیریم}} PH = PKa + \log \frac{[A^-]_{\text{نمک}}}{[HA]_{\text{اسید}}} \quad (\text{معادل هندرسن - هاسلباخ})$$

● عوامل تغییر دهنده PH در بدن ←

✓ فیزیولوژیک ←

○ ترشحات اسیدی معده

○ ترشحات بی کربنات روده ها و پانکراس

✓ رژیم غذایی

○ حاوی Prot: تولید اسید سولفوریک، اسید فسفریک ← ادرار اسیدی

○ رژیم گیاهی ← املاح فراوان، ادرار قلیایی

✓ پاتولوژیک

○ استفراغ: آلكالوز

○ اسپهال: اسیدوز

● مهمترین عوامل فیزیولوژیک تغییر دهنده PH (ترکیبات حاصل از واکنش های متابولیسمی) ←

✓ اسید های فرار: CO_2 ← دفع به وسیله ریه ها (سوال ۱۰ شهریور ۸۶)

✓ اسید های غیر فرار (دفع به وسیله کلیه) ←

○ اسید فسفریک: در اثر متابولیسم نوکلئوپروتئین ها و مواد فسفردار

○ اسید سولفوریک: در اثر متابولیسم مواد گوگرد دار

○ اسید استیک: در اثر متابولیسم ناقص قندها

○ اسید استواستیک و اسید بتا هیدروکسی بوتیریک: در اثر متابولیسم چربی ها

بافر ها: تمام اسید ها و باز های ضعیف در حضور نمکشان تشکیل سیستم بافری را می نمایند.

معادله هندرسن - هاسلباخ در مورد بافرها نیز کاربرد دارد.

■ اگر $[A^-] = [HA]$ $\leftarrow PH = PK$ ← سیستم دارای \uparrow ترین ظرفیت بافری (سوال ۹ بهمن ۸۵)

■ استفاده از سیستم های تامپونی در محدوده $1 \pm PKa$ مجاز است $\leftarrow 10 \leq \frac{[نمک]}{[اسید]} \leq \frac{1}{10}$ (سوال ۱۰ شهریور ۸۷) (سوال ۱۱ مرداد ۸۸) (سوال ۱۲۹ شهریور ۸۹) ←

چنانچه این نسبت برابر ۵۰ یا $\frac{1}{50}$ شود، سیستم ظرفیت خود را از دست می دهد.

سیستم های بافری بدن ←

✓ بی کربناتی (25 mmol): اسید کربنیک / بی کربنات (مهم در مایعات خارج سلولی) (سوال ۱۲ اسفند ۸۹)

✓ غیر بی کربناتی (7.7 mmol):

○ فسفات های فسفوبازیک / دی بازیک ← مهم در مایعات داخل سلولی

○ Prot ها

○ اکسی هموگلوبین / هموگلوبین (مهم در RBC ها)

● بی کربنات (مهمترین سیستم پلازما و یکی از سیستم های تامپونی مهم در RBC) ←

- ✓ بی کربنات واقعی : ↑ تر از همه
- ✓ کربنات
- ✓ CO₂ پلاسمایی (کربامینو) : CO₂ متصل شده به عامل آمین یک Pro ← ↓ کمتر از همه

← علت کارایی این سیستم

- ✓ غلظت زیاد اجزا
- ✓ سهولت در تغییر غلظت اجزا ←
- ریه ها : تغییر جز اسیدی
- کلیه ها : تغییر جز بازی

● فسفات های غیر آلی فسفو دی بازیک :

ارزش این سیستم : در توبول های کلیوی ← کمک به دفع H⁺ از ادرار . به علت :

- ✓ بالا بودن غلظت فسفات ها
- ✓ نزدیک بودن PH مایع توبولی به PKa سیستم

ارزش در مایعات خارج سلولی ↓ ←

- ✓ در پلازما : ۵٪ ارزش بافاری غیر بی کربناتی را تشکیل می دهد .
- ✓ در RBC : ۱۶٪ ارزش بافاری غیر بی کربناتی را تشکیل می دهد (به دلیل مقدار ↑ BPG 2,3 در RBC)

● Prot ها :

- ✓ ۹۵٪ ارزش تامپونی غیر بی کربناتی پلازما .
- ✓ مهمترین پروتئین = آلبومین ← به خاطر گروه ایمیدازول (به علت PK ی آن) اسید آمینه هیستیدین
- هموگلوبین / اکسی هموگلوبین : مهمترین سیستم داخل RBC ها : به علت بالا بودن هیستیدین در هموگلوبین قسمت اعظم پروتون های تولیدی در بافت ها توسط هموگلوبین تامپونه می شود .

← تعادل

- ✓ تعادل + : دریافت < دفع
- ✓ تعادل - : دریافت > دفع

PH مایعات خارج سلولی : بین ۷.۳۵ تا ۷.۴۵ نرمال است ← بیشتر یا کمتر ← پاتولوژیک

PH مایعات داخل سلولی : متغیر بین ۷.۴ تا ۶

مبحث : کلیه و هورمون ها

● ADH ←

- ✓ عوامل افزایش دهنده ADH : استرس های روانی ، فیزیکی ، داروهای مثل استیل کولین ، رنین ، نیکوتین
- ✓ عوامل کاهش دهنده ADH : اپی نفرین ، اتانول و عوامل افزایش دهنده حجم پلازما

مکانیسم اثر ضد ادراری ADH (در مقادیر جزئی از ADH) : در توبول ها

افزایش فشار اسمزی پلازما ← خروج آب از اسمورسیتورهای هیپوتالاموس ← تحریک هیپوفیز خلفی ← آزاد سازی ADH - نوروفیزین II ← جدا شدن ADH از نوروفیزین II (در خون) ← انتقال به سلول هدف (سلول های ناحیه انتهایی لوله دیستال و ابتدای مجرای جمع کننده) ← گیرنده V₂ ← فعال کردن آدنیلات سیکلاز ⚡ (سوال ۱۱ اسفند ۸۹)

← فعال کردن Prot-kinase A ⚡ (سوال ۱۰ اسفند ۸۵) ← ایجاد آکوآپورین ها در غشای سلول ها برای عبور آب

مکانیسم اثر افزایش فشار شریانی (در غلظت بالا از ADH) : در عروق

حجم خون ↓ ← تحریک گیرنده های کششی در دهلیز راست و گیرنده های فشاری در آئورت ، کاروتید ، ریه ها ← ارسال پیام ← ترشح هورمون ← انتقال به سلول هدف (جدار عروق) ← گیرنده V₁ ← فعال کردن فسفولیپاز C ← تولید IP₃ + دی اسیل گلیسرول ← ↑ Ca داخل سلولی ← فعال کردن Prot-kinase C ← تنگ شدن آرتریول ها ← ↑ مقاومت محیطی

پاتوفیزیولوژی ←

- ✓ دیابت بی مزه (ADH ↓) ←

○ اولیه (کافی نبودن هورمون) ←

▪ اکتسابی : تخریب سیر هیپوتالاموس - هیپوفیزی

▪ ارثی : نقص در گیرنده

○ نفروژنیک اکتسابی : ناشی از تجویز فارماکولوژیک لیتیوم

✓ هیپوناترمی رقتی فزاینده + دفع ادرار هیپرناترنیک (ADH ↑) ←

○ ترشح از تومور

○ در اثر بیماری های مغزی - عفونت های ریه - هیپوتیروئیدیسم

پپتید ناتیور تیک دهلیزی : ANP : ANF : ANH ← وازودیلاسیون

$\left. \begin{array}{l} \text{افزایش حجم خون} \\ \text{افزایش فشار خون} \\ \text{مصرف } \uparrow \text{ نمک} \end{array} \right\} \leftarrow \text{ آزاد سازی گرانول های حاوی پروهورمون سلول های دهلیزی قلب (به صورت دیمرانند) } \leftarrow \text{ تبدیل به فرم فعال (منومر) } \leftarrow \text{ اتصال به سلول هدف (مصرف } \uparrow \text{ نمک)}$

کلیه ، عروق ، آدرنال) ← فعال کردن گوانیلات سیکلاز غشایی ⚡ (سوال ۱۳۸ شهریور ۸۹) ← تولید CGMP ← فعال شدن Prot-Kinase G ← فسفریله شدن پروتئین های داخل سلومی

● مینرالو کورتیکوئیدها : حفظ سدیم و دفع پتاسیم و تنظیم حجم مایعات خارج سلولی • فعالترین عضو این گروه : آلدسترون

مکانیسم اثر : عبور هورمون از غشا ← اتصال به receptor سیتوزولی ← ورود به هسته ← تغییر روند رونویسی ← تولید پروتئین های دخیل در کانال دی سدیمی غشای راسی

و پمپ های سدیم - پتاسیم غشای basal

(تایپ مجدد شکل سلول) ← تاثیر هورمون آلدسترون ←

✓ افزایش آنزیم های میتوکندریایی جهت تولید ATP (برای پمپ سدیم - پتاسیم) ← حفظ سدیم

✓ افزایش کانال های سدیمی غشای راسی

اریتروپوئین : هورمونی گلیکوپروتئینی • Epo به دنبال خونریزی تولید و ترشح می شود ← یعنی از قبل ذخیره نشده است .

تولید در : سلول های خاص پارانشیم کلیه ←

✓ در قسمت داخلی کورتکس

✓ در قسمت خارجی مدولا

کم خونی ← هیپوکسی ← افزایش تعداد سلول ها (نه فعالیت آن ها !)

● سیستم رنین - آنژیوتانسین :

$\left. \begin{array}{l} \text{کاهش فشار خون} \\ \text{کاهش غلظت سدیم و کلر} \end{array} \right\} \leftarrow \text{ اثر روی سلول های جنب گلوبولولی } \leftarrow \text{ ترشح رنین}$

آنژیوتانسینوزن (تولید در کبد) ← آنژیوتانسین I $\xleftarrow[\text{رنین}]{\text{آنزیم ACE موجود در اندوتلیال عروق ریوی}}$ آنژیوتانسین II ← گیرنده ←

✓ AT₂ ← رشد و تمایز سلولی

✓ AT₁ ← فعال کردن فسفولیپاز C ← تولید IP₃ + دی اسیل گلیسرول ← Ca ↑ ← فعال کردن Prot - Kinase C ← ↑ فشار خون از طریق ←

○ انقباض عروق

○ سنتز آلدسترون ⚡ (سوال ۱۰ بهمن ۸۵)

○ آزاد شدن ADH

○ احتباس سدیم

○ تحریک سدیم

○ تحریک سمپاتیک

○ تحریک تشنگی

○ ↑ قدرت انقباضی قلب

○ سرکوب تولید رنین (فیدبک -)

کلسی تریبول :

UV کلسی کلسی فرول (D₃) ← ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول $\xleftarrow[\text{کبد}]{\text{میتوکندری های ناحیه پروگزیمال}}$ 1,25 (OH)₂ D₃ ← اتصال به رسپتور (رسپتور از نوع استروئیدی) ←

✓ در روده : تولید mRNA اختصاصی ← تولید Calbindin Prot ← میل ترکیبی زیاد به Ca ⚡ (سوال ۱۳۸ شهریور ۸۹)

✓ در سلول های توبولی دیستال ← افزایش بازجذب Ca و فسفات ها

این واکنش توسط ←

- ✓ افزایش Ca پلاسما ← مهار می شود .
- ✓ PTH ← تحریک می شود .

مبحث: مایعات بدن

مایعات بدن (۵۰٪ وزن بدن) ←

- ✓ مایعات داخل سلولی (ICF) ۴۰٪
- ✓ مایعات خارج سلولی (ECF) ۲۰٪ ←
 - پلاسما : ۴-۵٪
 - مایع بین سلولی (IF) ۱۵٪ مایع بین سلولی و پلاسما در ارتباطند . فشار اسمزی و هیدروستاتیک تبادلات این ۲ را با هم تنظیم می کند . ترکیب این ۲ یکسان است به جز پروتئین که تنها در پلاسما وجود دارد .
 - مایع ترانس سلولار (TSF) ۱.۵-۲٪ : مایعات ترشحي بدن که با انتقال فعال صورت می گیرد . مثل : مایع نخاعی ، مفصلی ، جنب ، مایعات داخل چشم و ...
- ترکیبات آن ها نه تنها با پلاسما و IF متفاوت است بلکه با همدیگر نیز متفاوت است .
- نیاز روزانه یک فرد بالغ به آب ۲ تا ۲.۵ لیتر است ←
 - ✓ نوشیدنی ها و خوراکی های جامد
 - ✓ آب متابولسمی
 - متابولسم چربی ها : تولید آب ↑ تر از همه
 - متابولسم قندها
 - متابولسم پرو ها : تولید آب ↓ تر از همه
- مایعات در نوزادان ۸۰٪ وزن بدن را تشکیل می دهد .
- * مایعات در مردان حدودا ۵٪ ↑ تر است .

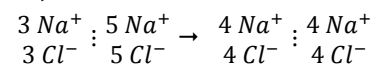
* دفع ←

- ✓ کلیه ها : ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ (در شب ها تولید ادرار ، تا نصف میزان روز ↓ می یابد)
 - ✓ مدفوع : ۸۰ تا ۱۵۰ ← در اسهال شدید میزان دفع از این طریق به ۳ لیتر هم می تواند برسد .
 - ✓ پوست :
 - تعریق محسوس : ۱۰۰۰ : برحسب فعالیت بدنی و شرایط محیطی می تواند به چند لیتر هم برسد . در اینصورت نیاز به تامین آب و الکترولیت است .
 - تعریق نامحسوس : ۳۰۰ تا ۴۰۰ : تابع شرایط فردی و محیطی نیست ← حتی در افراد بدون غدد عرق هم صورت می گیرد .
 - ✓ تنفس : ۴۰۰ (در فعالیت بدنی و هوای سرد مقدار آن افزایش می یابد)
- دفع غیر محسوس = تعریق نامحسوس + تنفس . برای اندازه گیری از نوموگرام های مخصوص استفاده می شود ← اندازه سطح بدن X ۵۰۰ = دفع غیر محسوس
- مهمترین الکترولیت های خارج سلولی : Na , Cl , بی کربنات (سوال ۹ اسفند ۸۵)
- مهمترین الکترولیت های داخل سلولی : K , Mg , پروتئین ها ، فسفات های آلی
- در کلینیک فقط Na , K , Cl , بی کربنات اندازه گیری می شود . ← Anion Gap : غلظت کاتیون های اندازه گیری شده < غلظت آنیون های اندازه گیری شده
- $$(Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)) - (Na^+ + K^+) = 4 \pm 12$$
- ارزش کلینیکی : تشخیص افتراقی اسیدوز متابولیکی

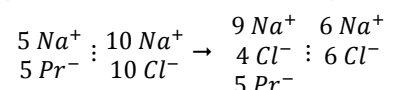
* تعادل ژبیس دونان :

در پلاسما مقدار کاتیون ها ↑ تر و در مایع بین سلولی مقدار آنیون ها ↑ تر است . توجیه این پدیده با نظریه ژبیس - دونان است : اگر دو طرف یک پرده نیمه تراوا ۲ مایع

الکترولیتی متفاوت بریزیم ← پس از مدتی { مجموع غلظت یون ها } دو طرف کاملا برابر می شود .



اگر یکی از محلول ها ی حاوی پروتئین های آنیونی غیر قابل عبور باشد ، سیستم زمانی به تعادل می رسد حاصلضرب غلظت یون های قابل عبور از پرده در ۲ طرف یکشان شوند .



برقراری تعادل الکتروشیمیایی در دو طرف $6^+ + 6^- = 0$, $4^- + 9^+ + 5^- = 0$ ←

برقراری تعادل در سیستم $9 \times 4 = 36 = 6 \times 6$ ←

ولی $9^+ + 4^- > 6^+ + 6^-$ ← جمع غلظت های قابل عبور در محفظه حاوی پروتئین ↑ تر ← ایجاد فشار اسمزی (انکوتیک) ← تمایل آب به نفوذ به این سمت

گوارش

ایمونولوژی

۱. بافت های لنفوئیدی متمرکز (**Organized , aggregated**) = سیستم لنفوئیدی آوران (**Afferent**) (شامل فولیکول های مخاطی GALT) • آنتی ژن ارد شده سبب القا پاسخ ایمنی می شود آنتی ژن را از طریق اپی تلیوم دریافت می کند .

✓ سلول های M :

- اپی تلیالی سطحی
- جذب غیر اختصاصی تا حد کمی انتخابی
- دارای MHC-II
- APC نیستند .
- Ag های برداشت شده توسط M cell به ناحیه دم فولیکولی برده می شوند .
- موجود در پلاک های پی بر (سوال ۶۵ شهریور ۸۷)

✓ Dome Cells :

- زیر اپی تلیوم فولیکول های لنفوئیدی
- دارای تعداد زیادی سلول های دندریتیک حاوی MHC-II • قدرت APC • پس از برداشت Ag از ناحیه Dome به ناحیه بین فولیکولی می روند .

✓ سلول های T فولیکولی :

- پراکنده در تمام نواحی (T CD₄⁺)
- بیشترین تعداد در ناحیه فولیکولی
- دارای مارکر سطحی IL-2-Ra
- T CD₈⁺ عمدتاً در ناحیه بین فولیکولی
- TH1 ← در مواجهه با Ag های پروتئینی بدون Adjuvant
- TH2 ← در مواجهه با Ag های پروتئینی همراه Adjuvant

✓ سلول های B فولیکولی :

- زیر ناحیه Dome , درست در ناحیه فولیکولی شامل مراکز زایگر
- در سطح سلول دارای Iga غشایی (در فولیکول مخاطی)

۲. بافت های لنفوئیدی پراکنده (**Diffuse**) = سیستم لنفوئیدی وبران یا عامل (**Effector**) ← شامل سلول های ایمنی که در Lamina Propria مستقرند :

✓ IEL : لنفوسیت های بین اپی تلیالی (Intra epithelial lymphocyte)

- بالای لامینا پروپریا و غشای پایه ← بین سلول های اپی تلیالی
- ۵۰-۸۰٪ سلول های IEL از جمعیت T CD₈⁺ که دارای گیرنده FCεRI هستند .
- جمعیت T CR₁⁺ (۷۸⁺) بیشتر
- منشأ : مغز استخوان , تکامل : اپی تلیوم دستگاه گوارش
- نقش سایتوتوکسیک
- آنتی ژن های پروتئینی خاصی مثل HSP متصل می شوند .

✓ LPL : لنفوسیت های لامینا پروپریا (Lamina Propria lymphocytes)

- مشابه خون بیش از ۷۵٪ T Cell ها از نوع TCR₂⁺
- حدود ۶۰-۷۰٪ CD₄⁺ دارای مارکر اختصاصی T Memory CD45 Ro =
- T Cell های این ناحیه : آنرژیک • قدرت تولید سایتوکاین ها به خصوص IFN-γ • T تمایز یافته و عامل (Effector)
- B Cell های این ناحیه : بیشتر پلاسما سلول • قدرت تولید Iga , در انسان اکثراً Iga₂
- سلول های APC : عمدتاً سلول های دندریتیک • در پلاک های پی بر و بافت های مخاطی پراکنده زیر لامینا پروپریا
- سلول های اپی تلیالی :

- در زمان التهاب ← در پاسخ به IFN- γ مقادیری MHC-II در سطح خود عرضه می کنند
- دارای مولکول CD1d (نوعی MHC-I) ← سبب ارتباط متقابل با $T CD_8^+$
- سلول های NK و LAK
 - NK ← دارای مارکر CD_{16} و CD_{56}
 - LAK ← Lymphokine Activated Killer Cell
- سلول های Mast :
 - مقادیر کم هیستامین و پروتئینازهای تریپتیک تولید می کنند .
 - سلول های پیش ساز Mast Cell در حضور IL-3 به Mast مخاطی تکامل می یابند .

IgA :

- ✓ از نظر کمی بالاترین مقدار نسبت به سایر Ig ها
- ✓ بوسیله دو لوکوس متفاوت ژنی در کروموزوم ۱۴ کد می شود .
 - IgA_1 ← در خون
 - IgA_2 ← در ترشحات و مخاطی (۶۰٪ IgA ترشحی) (سوال ۶۵ اسفند ۸۵)

IgA_2 , IgA_1 مخاطی :

- ✓ عمدتاً به صورت دایمر یا مولتی مر
- ✓ حدوداً در ۱۵-۲۰ اسید آمینه در ناحیه ثابت , متفاوتند .
- ✓ IgA_1 ←
 - در قسمت لولا , میزان زیادی پرولین دارد .
 - اکتیو سایت ← انعطاف پذیر
 - به پروتئینازهای تولیدی باکتری ← بسیار آسیب پذیر
 - قندها : گالاکتوز , N استیل گالاکتوز
 - قادر است به گیرنده asialoglycoprotein موجود در هپاتوسیت متصل شود .
- ✓ IgA_2 ← دارای واحدهای مانوزی ← امکان اتصال به برخی میکرو ارگانیسم ها

قطعه دمی Tail – Segment :

- ✓ زنجیره سنگین IgA
- ✓ دارای Domain اضافی در قسمت کربوکسیلی
- ✓ دارای واحدهای سیستئین

IgA دایمر یا مولتی مر :

- ✓ دارای ۴ محل اتصال به آنتی ژن (سوال ۶۵ شهریور ۸۶)
- ✓ قدرت اتصال : Secretory component
- ✓ اتصال IgA به SC سبب مقاومت IgA در برابر هضم پروتئولیتیکی

خصوصیات ضد التهابی IgA :

- ✓ بخش FC مولکول IgA قدرت فعال سازی سیستم کمپلمان را از مسیر کلاسیک یا آلترناتیو ندارد .
- ✓ اتصال IgA به میکروارگانیسم ها مانع Colonization پاتوژن ها و مانع از بروز التهاب
- ✓ تولید IgA ترشحی در مخاط سبب خنثی سازی بسیاری از انگل های تک یاخته ای می شود . مثل ژیلارڈیا (سوال ۶۵ اسفند ۸۷)

انتقال IgA :

- ✓ قدم اصلی : اتصال IgA دایمر به SC
- ✓ انتقال IgA بوسیله SC :
 - اپی تلیوم دستگاه گوارش
 - غدد بزاقی
 - مخاط دستگاه تنفسی
 - غدد شیری
 - اپی تلیوم رحم
- ✓ SC در سلول های اپی تلیال صفرا حضور دارد .

✓ SC در سلول های اپی تلبال هیپاتوسیت وجود ندارد .

Immune Exclusion :

✓ عامل : مهار تحریک سیستم ایمنی ناخواسته و مهار اتوایمیونیتی

✓ IgA به عنوان سدی در برابر جذب ماکرومولکول ها

✓ T Regulatory ← CD₄⁺ و CD₂₅⁻ (سوال ۶۸ اسفند ۸۹)

✓ افراد مبتلا به نقص انتخابی IgA (Selective IgA Deficiency) , جذب ماکرومولکول ها از طریق مخاط گوارش زیاد بوده ← در آنان CIC (Circulation

Immune Complex) بالا می رود .

انواع Ig های تولیدی در مخاط :

✓ ۱. IgA ترشحی , از هر دو نوع (IgA₁ , IgA₂) به صورت دایمر یا پلیمر ← TGF-β نقش مهمی در تولیدش دارد . (سوال علوم پایه)

✓ ۲. IgM ← انتقال از طریق SC ← جایگزین IgA در بیماران مبتلا به نقص انتخابی IgA

✓ ۳. IgE ← به خصوص در آلودگی های انگلی در ژیا ردیا !

✓ از خصوصیات سیستم ایمنی مخاطی ← توانایی مهاجرت سلول های تکامل یافته از فولیکول های مخاطی به لامینا پروپریا

✓ عمدتاً مربوط به سلول های B تولید کننده IgA

✓ مولکول اینتگرین (Integrin) α4B7 در سطح لنفوسیت T به مولکول MadCAM-1 در سطح اندوتلیوم متصل می شود .

✓ مولکول اینتگرین دیگر αEβ7 که در سطح تقریباً تمامی سلول های IEL وجود دارد ← لانه گزینی لنفوسیت در مخاط

تحمل خوراکی (Oral Tolerance) :

✓ به علت وجود تحمل خوراکی ← سیستم ایمنی مخاطی نسبت به آنتی ژن های خوراکی

○ به پاسخی ← T Cell در Anergy

○ حذف T Cell

○ هر دو مکانیسم تواما

✓ غالباً در برابر آنتی ژن های پروتئینی

✓ وابسته به سلول های T

✓ فاکتورهای تاثیر گذار :

○ مقدار یا دوز Ag

○ ژنتیک میزبان

○ ایمنونیزاسیون قبلی

○ قدرت پاسخگویی میزبان

✓ برخی توکسین های باکتریایی مثل توکسین وبا به عنوان ادجوان مخاطی ← افزایش پاسخ ایمنی

✓ رژیم غذایی که منجر به پاسخ ضعیف TH1^{باعث} می شود ← تکامل T Cell هایی که قدرت تولید TGF-β دارند .

✓ روش درمانی برای بیماری های اتوایمیون

✓ نقش ادجوان ها ← پاسخ TH1 (تولید کننده INF-β) را مهار کرده و سبب تکامل T Cell تولید کننده TGF-β می شوند .

آلرژی های غذایی :

✓ به سبب ایجاد پاسخ ایمنی در برابر گلیکوپروتئین های غذایی

✓ انواع

○ به واسطه IgE ← در بزرگسالان

○ بدون واسطه IgE ← بیشتر در کودکان • غالباً در برابر پروتئین شیر گاو

Celiac :

✓ ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity) در برابر پروتئین های غلات ← به خصوص گندم (گلوتن) و مشتق آن گلیادین

✓ افزایش T CD₈⁺ و T γδ⁺ پس از مصرف گلوتن ← نشان دهنده ی نقش ایمنی سلولی

IBD :

✓ Inflammatory Bowel Disease

✓ التهاب مزمن دستگاه گوارش :

○ Ulcerative Colitis ← انتهای روده بزرگ (سوال ۶۵ بهمن ۸۵)

- Crohn's Disease ← کل لوله گوارش
- ✓ جمعیت T Cell ← نرمال : TCD_4^+ دو برابر TCD_8^+
- ✓ افزایش تعداد ماکروفاژها ، سلول های اپی تلیوتید و Mast Cell ها • حضور نوتروفیل ها و ائوزینوفیل ها
- ستوم مدیترانه ای :
- ✓ Immunoproliferative Small Intestinal Disease
- ✓ در کشورهای در حال توسعه
- ✓ اتیولوژی ← تحرکات مداوم آنتی ژنیک ← عفونت های انگلی • سوء تغذیه • نقص ایمنی
- ✓ ترشح B Cell و پلاسмосیت در زیر مخاط روده باریک
- ✓ تولید مقادیر زیاد IgA غیر طبیعی :
- دارای زنجیره سنگین آلفای کوتاه و بدون زنجیره سبک
- نام دیگر بیماری : α -heavy chain

فیزیولوژی

* دستگاه گوارش ← Self-regulating (خودش خودشو تنظیم می کند) ← پس از بلع کنترل ارادی روی غذا نداریم .

* مراکز کنترل در دستگاه گوارش ←

✓ غدد درون ریز

✓ شبکه اعصاب داخلی ← محل قرار گیری ←

○ در زیر مخاط ← شبکه عصبی مایسنر

○ بین عضلات طولی و حلقوی ← اوئرباخ یا Myentric

* این شبکه ها با یکدیگر در ارتباطند و سیناپس دارند .

وظایف شبکه های عصبی ←

• شبکه عصبی مایسنر (Submucosa) ←

○ مهمترین نقش : ترشح

○ الیاف این شبکه الیاف تحریکی (صرفاً) ← آزادسازی Ach

• شبکه عصبی اوئرباخ ←

○ مهمترین نقش : حرکت (Motility) ← (به علت وجود سیناپس با شبکه مایسنر نمی توان گفت در ترشح دخالتی ندارند)

○ دو دسته الیاف دارند ←

▪ تحریکی ← آزادسازی Ach و ماده P ی

▪ مهارتی ← آزادسازی VIP و No

• سلول های بینابینی لابلای این شبکه ها و عضلات ← فعالیت دقیق GIT

فیبرهای موجود در دستگاه گوارش :

✓ کولینرژیک ← تحریکی ← آزادسازی Ach

✓ آدرنرژیک ← مهارتی ← آزادی سازی نوراپی نفرین

✓ NANC (Non-adenergic , Non-choliergic) ← No , VIP , دوپامین , گلیاسین و ...

نورون های حسی (Sensory neuron) های دستگاه گوارش ←

✓ Chemoreceptor

✓ Mechanoreceptor ها ← تغییرات مکانیکی لوله گوارش (Stretch)

✓ Osmoreceptor

✓ Thermoreceptor

مسیر اطلاعات در دستگاه گوارش ← نورون حسی ← نورون واسط (پردازش اطلاعات) ← نورون حرکتی ← عضله • اپی تلیوم ترشچی • عروق خونی

عصب گیری اتونوم دستگاه گوارش :

✓ پاراسمپاتیکی ←

○ شامل ← فیبرهای پیش گانگلیونی عصب واگ • اعصاب Pelvic (S₂ , S₃)

○ محل سیناپس ← گانگلیون های عصبی سیستم عصبی داخلی (نه عضله و غدد ترشچی)

○ NT پاراسمپاتیکی ← Ach (اثر تحریکی)

✓ سمپاتیکی ←

○ فیبرهای Postganglionic از ←

▪ گانگلیون سلیاک

○ NT ← نورآدرنالین (اثر مهارتی)

○ آثار :

▪ ↓ حرکات پیش برنده

▪ ↓ ترشحات

▪ ↑ انقباض اسفنکتر ها (تنها اثر تحریکی)

▪ گانگلیون هایپوگاستریک

▪ مزانتریک فوقانی و تحتانی

- مسیر : شروع فیبرهای پری گانگلیونیک سمپاتیک (استیل کولینی) از مهره های T5 تا L2 ← ورود به گانگلیون های مذکور ← فیبرهای Postganglion (آدرنژیک) ← آزاد سازی نورآدرنالین

انواع رفلکس GIT ←

۱. رفلکس کوتاه ← فقط در سیستم عصبی داخلی ← ترشحات ، انقباضات دودی ، مخلوط کننده و ...
 ۲. رفلکس طویل ← ارتباط بین GIT و فیبرهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک
- مسیر رفلکس های داخلی دستگاه گوارش (جابه جایی غذا) ←

۱. تولید سروتونین توسط مخاط
۲. تحریک نورون های حسی ← اگر ←
 - a. جریان به سمت جلو باشد ← واسطه های مهاری ← ریلکس شدن GIT
 - b. جریان به سمت عقب باشد ← واسطه های تحریکی ← انقباض GIT
۳. انتقال پیام به شبکه ی داخلی (زیر مخاطی و اوتریاخ)

هورمون های دستگاه گوارش :

خانواده گاسترین ←

✓ گاسترین ← محل تولید = سلول های G معده

✓ CCK ←

○ محل تولید = روده باریک

○ اثر = افزایش ترشحات پانکراس و صفرا

خانواده سکر تین ←

✓ سکر تین ←

○ محل تولید = روده باریک

○ اثر = افزایش ترشحات بیکربنات از پانکراس .

✓ GIP (Gastric Inhibitory Peptid) ←

○ محل تولید = روده باریک (دئودنوم و ژژنوم)

○ اثر = ۱. مهار حرکت و ترشح Gastric • ۲. محرک انسولین

✓ VIP ←

○ محل تولید = روده

○ اثر ←

▪ تحریک ترشح آب و الکترولیت

▪ شل شدن عضلات صاف مثل اسفنگترها (مهار)

▪ اتساع عروق محیطی

▪ مهار ترشح اسید معده

✓ Chrelin ←

○ محل تولید = معده

○ اثر = تشویق فرد به خوردن غذا هنگام گرسنگی

✓ Motilin ←

○ محل تولید = سلول های انتروکرومافین

○ اثر = کنترل حرکات GIT

حرکات GIT ←

✓ حرکات پرستانتیک روده ← مجموعه ای از انبساط ها و انقباض ها ← شلی پذیرنده Receptive Relaxation ← هنگامی که یک حلقه انقباضی توسط Ach در

پشت لقمه غذا است ناحیه متسعی توسط No , VIP و ATP جلوی آن قرار می گیرد .

حرکات پرستانتیک روده ← توسط شبکه عصبی داخلی انجام می گیرد و شبکه های عصبی خارجی (اتونوم) خیلی روی آن اثر ندارند .

✓ حرکت مخلوط کننده ← بین ۲ اسفنگتر صورت می گیرد ← جلوبرنده نیست .

بلع : غذا ← رسپتور تماسی ← مرکز بلع ←

✓ عضلات حنجره و قسمت فوقانی مری از طریق اعصاب V , IV و XII

✓ قسمت های دیگر مری از طریق واگ (X)

شامل مراحل :

۱. دهانی

۲. فاز حلقی :

a. کام نرم ← با فشار آوردن به بالا ← موجب حرکت چین های کامی - حلقی به طرف داخل و یکدیگر شده ← باعث جلوگیری از پس زدن غذا به نازوفارنکس می شود و مسیر وسیعی جهت حرکت غذا به طرف حلق باز می شود .

b. تارهای صوتی ← حرکت حنجره به جلو و عقب ← در جهت مخالف اپی گلوت ← جلوگیری از ورود غذا به نای و شل شدن اسفنگتر فوقانی مری

c. انقباض پرقدرت عضله Superior Constrictor حنجره ← ایجاد نیروی لازم برای ورود لقمه به حلق (از طریق موج پرستالتیک اولیه)

۳. فاز مری : ایجاد کننده پرستالتیک ←

a. اولیه : مرکز بلع

b. ثانویه : اتساع مری

✓ عبور لقمه از hES ← بسته شدن رفلکسی اسفنگتر ← عبور موج پرستالتیک اولیه با سرعت ۳ تا ۵ سانتی متر در ثانیه ← طی کردن مری در کمتر از یک ثانیه

✓ چنانچه موج پرستالتیک اولیه نتواند مری را به خوبی پاک کند ← ایجاد موج پرستالتیک ثانویه ← شروع از بالای ناحیه متسع

✓ عصب گیری حرکتی عضلانی مخطط مری ← عصب واگ ←

○ تحریکی ← ترشح استیل کولین

○ مهارى ← ترشح NO

✓ عصب گیری عضلات صاف مری ← فیبرهای حرکتی پیش گانگلیونی پاراسمپاتیک ← سیناپس با شبکه میانتریک

✓ عصب گیری اسفنگتر تحتانی مری LES ←

○ فیبرهای تحریکی واگ (کولینرژیک) ← بستن LES

○ فیبرهای مهارى واگ (ترشح VIP و NO) ← شل شدن LES (سوال ۸۰ اسفند ۸۸)

✓ برانگیخته شدن رفلکس واگوواگان در اثر واکنش نوروون های حسی پایین مری به اسید ← بسته نگه داشتن LES و ریلکس معده

✓ آشالازی ← اختلال حرکتی ماهیچه ی صاف مری ← عدم شل شدن مناسب LES (سوال ۶۸ اسفند ۸۶)

✓ اسپاسم فتشر (تایپ مجدد) ← اختلال در اعصاب جدار مری

✓ Relux ← بالا بودن فشار داخل شکم . (سوال ۷۶ اسفند ۸۹)

جویدن :

✓ در عمل جویدن ← الگوی جویدن , عضلات فک , دندان های آسیا و نیش دارای اهمیت اند .

✓ عضلات مخصوص بسته نگه داشتن دهان :

۱. Masseur ۲. Medial Pterigoid ۳. Temporal

✓ در رفلکس جویدن عصب شماره ۷ سبب مهار رفلکسی عضلات مخصوص بستن دهان می شود و تحریک عضلات بازکننده ی دهان

✓ نواحی مغزی تحریک کننده ی جویدن ←

۱. Pre-Post Central Gyrus

۲. تشکیلات مشبک نزدیک مراکز چشایی تنه مغزی

۳. هیپوتالاموس و هسته های آمیگدال (سوال ۱۶ اسفند ۸۸)

✓ عضلات مخصوص بازکردن دهان : Lateral Pterygoid و Digastric

معدده :

وظیفه معده :

۱. ذخیره
 ۲. مخلوط کردن مواد با شیره گوارش و شروع هضم
 ۳. تخلیه مناسب کیموس
- ✓ عضلات معده ← تحریک پذیر با پتانسیل استراحت متغیر

تقسیم بندی Functional معده :

۱. بخش دهانی یا Oral :

- ✓ $\frac{2}{3}$ اول تنه
- ✓ دارای عضلات نازک ← نوعی انقباض خفیف (تون پایه)
- ✓ نقش ← قابلیت اتساع بالا (ذخیره مواد) ← در ذخیره مواد نقش ندارند .
- ✓ ترتیب مواد غذایی در این منطقه بر حسب تقدم و تاخر ورود (استثناء : ۱. مایعات = جزء اول تغذیه • ۲. چربی ها = جز آخر تغذیه)

عوامل موثر در اتساع قسمت دهانی :

- ✓ عضلات نازک و ضعیف
- ✓ فعالیت الکتریکی پایین
- ✓ Receptive Relaxation (شلی پذیرنده)

← Receptive Relaxation

- ✓ اتساع مری ← کاهش تون پایه عضلات Oral معده ← ترشح مهار کننده های VIP و NO از پاراسمپاتیک
- ✓ این عمل در اثر رفلکس واگی صورت می گیرد .

۲. بخش Caudal ← باقی مانده ی تنه + آنتروم ← محل Mix غذا

حرکات معده :

- ✓ محل شروع تحریکات معده ← انحنای بزرگ معده چند سانتی متر پایین تر از فوندوس (Pace Maker)
- ✓ ریتم الکتریکی پایه ← ۳ بار در دقیقه ← در بخش دهانی پتانسیل عمل ندارد ← باز شدن تعدادی از کانال های Ca^{2+}
- ✓ SW ها در روده بدون ایجاد پتانسیل عمل قابلیت انقباض ندارند ولی SW در معده قوی تر بوده و باعث انقباض خفیف می شوند .
- ✓ از Angular notch به پایین سرعت و نیروی انقباضات زیاد می شود که باعث Mix محتویات معده در ناحیه دمی می شوند .

*** Retropulsion :**

- حرکت دودی معکوس
- انقباضات تنگ کننده ی پیشرونده به سمت پیلور + بسته بودن اسفنکتر پیلور
- نتیجه : پس خوردن کیموس به سمت تنه ی معده ← Mix شدن و کوچک شدن ذرات غذا برای عبور از پیلور (۱ میلی متر)

*** انقباضات گرسنگی :**

- خالی ماندن معده ← حرکات دودی ریتمیک
- ↑ افزایش انقباضات ← در اثر پایین بودن قند خون
- ادامه ی گرسنگی برای چند روز ← تضعیف انقباضات ← از بین رفتن حرکات

*** پمپ پیلوری :**

- ۶ برابر قوی تر از امواج پریستالتیک معده
- باعث خروج کیموس به دئودنوم

✓ در کاردیا و پیلور :

- تون پایه اسفنکتر ← پاراسمپاتیک (NT= Ach)
- افزایش انقباض ← سمپاتیک (نور اپی نفرین = NT)
- کاهش انقباض ← $H_2 + NANC$ ← VIP + NO

عوامل تاثیر گذار بر تخلیه معده :

۱. حجم غذا ← افزایش حرکات انقباضی و تخلیه معده

- بروز رفلکس میانتریك (عصبی)
- ترشح گاسترین

۲. رفلکس انتروگاستریك

- مکانیسم ←

- i. مهار انقباضات جلو برنده ی آنتروم (مهم تر) ← کاهش تخلیه معده
- ii. افزایش تون اسفنکتر پیلور (به میزان کمتر)
- عوامل محرک رفلکس انتروگاستریك ←

- i. اسیدیته و اسمولالیته کیموس (مهمترین محرک ها) (سوال ۶۸ شهریور ۸۷)
- ii. اتساع دوازدهه
- iii. وجود مواد تحریک کننده مخاط روده
- iv. برخی فرآورده های حاصل از هضم غذا مانند چربی و ...

۳. اتساع ایلئوم (Ileogastric)

- مکانیسم ←

- i. برانگیختن رفلکس های نورونی ← کاهش تخلیه معده
- ii. آزاد شدن پپتید ۷۷ (سوال ۶۹ مرداد ۸۸)

۴. گاسترین

- مکانیسم ←

- i. افزایش قدرت انقباض معده ← افزایش هضم و Mix معدی ← در مجموع باعث افزایش تخلیه معده می شود .
- ii. افزایش تون پیلور
- عامل محرک : (سوال ۹۶ شهریور ۸۹)

- i. اسید های آمینه و پپتید ها
- ii. به میزان کمتر کشش عضلات معده
- iii. تحریک عصب واگ

▪ اثر افزایشنده روی ←

- i. روی HCl
- ii. انقباض معده و حرکات روده باریک
- iii. انقباض اسفنکتر پیلور

۵. کوله سیتوکینین (CCK) :

- مکانیسم ←

- i. اثر روی نورون های دئودنوم
- ii. رفلکس واگووآگال
- این ۲ عامل ← مهار پمپ پیلوری ← کاهش تخلیه معده ← افزایش حرکات روده بزرگ .

▪ عامل محرک ← عمدتاً چربی

▪ محل ترشح ← ژژنوم و دئودنوم

۶. سگرتین : (سوال ۶۹ مرداد ۸۸)

- مکانیسم ← کاهش تخلیه معده و حرکات روده
- عامل محرک ← اسید کیموس
- محل ترشح ← دوازدهه

۷. GIP : (سوال ۶۹ مرداد ۸۸)

- مکانیسم ← کاهش تخلیه معده

- عامل محرک ← چربی + کربوهیدرات
- محل ترشح ← ابتدای روده ی کوچک

عواملی که رفلکس واگووگال موثر عمل می کند ←

- Reflux اسید به مری ← بسته شدن کاردیا و ریلکس معده
- شلی پذیرنده
- اثر CCK
- رفلکس انتروگاستریک

روده کوچک :

نوع حرکات : Segmental ←

- مخلوط کردن مواد
 - تفاوت در ابتدا و انتهای روده ← حرکات جلو برنده مواد
 - حرکات Segmental شایع تر از حرکات پرستالتیک دودی
- * هماهنگی بین انقباضات معده با فرانسی ۳ با حرکات دوازدهه با فرانسی ۱۲ ← دستگاه عصبی میانتریک (۴ به ۱)
به جز ۲ حرکت بقیه حرکات لوله گوارش پس از صرف غذا ایجاد می شوند ←

۱. انقباضات گرسنگی

۲. Migrating Myoelectric Complex ← کمپلکس مهاجرتی میوالکتریک

* MMC ←

- ✓ پتانسیل های عمل از آنتروم معده و ابتدای دوازدهه ← در مواقع گرسنگی ← تا انتهای ایلئوم
 - ✓ با ورود غذا به دهان از بین رفته ← هر ۹۰ دقیقه یک بار به مدت ۱۰ دقیقه ← پاکسازی دستگاه گوارش
 - ✓ صرفا ترشح موتیلین ← در معده ← اعصاب خارجی (واگ) + موتیلین
- SW ها در روده برخلاف معده بدون پتانسیل عمل نمی تواند انقباض ایجاد کنند .
نکته : دریچه ایلئوسکال مانع تخلیه سریع کیموس به کولون می شود تا ←
۱. جذب مواد باقی مانده بیشتر شود .
 ۲. جلوگیری از ورود ناگهانی مواد به کولون
- و با ورود غذا به معده ← رفلکس Gastroiliac ← تخلیه کیموس به کولون
✓ ترشح گاسترین هم باعث بازشدن این دریچه می شود .
نکته : تون پایه روده بزرگ ضعیف تر از روده باریک است چون نسبت تغییرات طول روده باریک در زمان زندگی به مرگ بیشتر از تغییرات کولون می باشد .

روده بزرگ :

حرکات کولون ←

- ✓ Hustration یا کیسه ای ← حاصل انقباض عضلات حلقوی
 - ✓ Mass Movement یا توده ای
- ← مجموع این حرکات ← دودی یا پرستالتیک

- در محل اتصال کولون سیگموئید در رکتوم ← دریچه فیزیولوژیک : مانع از ورود ناگهانی مواد از کولون به رکتوم می شود .
- عضلات طولی کولون به صورت ۳ bundle تنیاکولی قرار می گیرند و برخلاف عضلات حلقوی آن قابلیت ایجاد پتانسیل عمل دارد .
- ریتم الکتریکی ابتدای کولون (۶ بار در دقیقه) کمتر از ریتم الکتریکی پایه (۷-۸ بار در دقیقه) در انتهای کولون است (برعکس روده کوچک)
- حرکت توده ای برخلاف کیسه ای حرکت روتین نیست و از میانه کولون ایجاد می شود تا انتها (۱ تا ۲ بار در روز)
- عامل محرک حرکت توده ای ← رفلکس گاستروکولیک (خوردن غذا) با ورود مواد و در اثر رفلکس رکتورکتال متسع می گردد . (سوال ۷۰ اسفند ۸۷)
- اسفنکترهای کانال آنال :

○ اسفنکتر داخلی ← به صورت دائم منقبض

○ اسفنکتر خارجی ← ارادی , عصب گیری S2-S4 از طریق عصب پودندال

- دفع مواد وابسته به اتساع اسفنکتر خارجی است .

- با اینکه عمل دفع ارادی است ولی اگر فشار رکتوم از حدی (5 mmhg) بالاتر رود اسفنکتر خارجی باز می شود و مواد دفع می شوند .
ترشحات دستگاه گوارش :

غدد بزاقی :

- ✓ پاروتیدی ← فقط ترشح سروزی (آبکی) • آنزیم آمیلاز • آب • الکترولیت
- ✓ غدد زیربزانی و تحت فکی ← هم ترشح سروزی و هم موکوسی

الکترولیت های بزاق :

- میزان سدیم و کلر بزاق از خون کمتر و پتاسیم و بی کربنات آن بیشتر از خون است .
- بزاق ماده هیپوتونیک است .
- PH قلیایی دارد (۶.۴ تا ۶.۷) ← هرچه ترشح ↑ ← PH ↑ ← هنگام غذا خوردن تقریبا برابر ۸
- پتاسیم آن هم از خون بیشتر است ..

کنترل ترشحات :

بزاق :

- ✓ بزاق تنها ترشح دستگاه گوارش ← کنترل آن کاملا توسط اعصاب (پاراسمپاتیک)
- ✓ اعصاب :
- شماره VII ← غده پاروتید
- شماره IX ← غدد زیربزانی و تحت فکی
- ✓ پاراسمپاتیک ← آزاد شدن استیل کولین و VIP (Co-transmitter) ← آزاد شدن برادی کینین ← افزایش ترشحات از طریق ←
- ✓ ↑ کلسیم داخل سلولی
- ✓ انقباض سلول های میوایی تلیال
- ✓ سمپاتیک باعث افزایش اجزای پروتئینی بزاق می شود و پاراسمپاتیک افزایش ترشحات آبکی .
- ✓ سمپاتیک ← آزاد کردن نور اپی نفرین ← CAMP ← ↑ ترشح
- ✓ شرایط کاهش ترشح بزاق ← خواب ، خستگی ، ترس و کم آبی

معده :

- ✓ سلول های ترشحی معده ←
- ۱. سلول های مخاطی ← ترشح موکوس
- ۲. سلول های Chief (اصلی) ← ترشح پپسینوژن
- ۳. سلول های Parietal (جداری) ← ترشح اسید و فاکتورهای داخلی
- ۴. سلول های اندوکرینی ← هورمون های مختلف از جمله سوماتواستاتین .
- ✓ ترشح اسید لازمه جذب آهن و Ca توسط پپسینوژن است .
- ✓ ساختمان سلول های جداری ←
- ۱. Intercellular Canalicul
- ۲. توبولوویکولار
- ✓ چگونگی ترشح اسید ←
- خروج H^+ به لومن توسط پمپ H^+-K^+ ATPase و ورود پتاسیم به داخل سلول
- خروج HCO_3^- به خون ورود Cl^- به داخل سلول توسط کوترانسپورت Cl^- و HCO_3^- و سپس ورود Cl^- به لومن .
- ✓ اساس کار داروی Omeprazole ← پمپ H^+-K^+ ATPase
- ✓ داروی Omeprazole برای اثر بر پمپ H^+-K^+ ساخته شده و مسئول از کارانداختن این پمپ است و باعث درمان زخم معده می شود .
- ✓ پس از صرف غذا به دلیل ورود بی کربنات به خون ، خون قلیایی می شود .

انواع گیرنده های سلول های معده :

۱. M_3 ← گیرنده استیل کولین ← از نوع موسکارین نوع III
۲. H_2 ← گیرنده هیستامین .
۳. **CCKD** ← گیرنده گاسترین .

مکانیسم افزایش اسید :

- ✓ M_3 و **CCKD** ← باعث فعال کردن ← فسفولیپاز C • فسفاتیدین ← افزایش Ca درون سلولی ← ↑ اسید • اینوزیتول
- ✓ H_2 ← فعال کردن ← آدنیل سیکلاز ← ↑ cAMP ← تغییر شکل سلولی ← ↑ اسید
- ✓ پس مهم است که بدانیم M_3 و **CCKD** با افزایش Ca داخل سلولی باعث ↑ ترشح اسید می شوند و H_2 با ↑ cAMP
- ✓ در غشای سلولی ص دسته کانال پتاسیمی وجود دارد یک نوع با افزایش cAMP و نوع دیگر با افزایش کلسیم داخل سلولی تحریک می شوند . پس هیستامین , گاسترین و استیل کولین با افزایش K^+ توسط این کانال ها باعث افزایش ترشح اسید می شوند .
- ✓ قوی ترین محرک ترشح اسید ← هیستامین
- ✓ عوامل افزایش دهنده ی ترشح گاسترین ← ۱. Ca • ۲. اپی نفرین
- ✓ عوامل مهار کننده ی گاسترین ← اسید معده + سوماتواستاتین + سکرترین + VIP + GIP + گلوکاگون + کلسی تونین .

موکوس معده :

محتویات موکوس : گلیکوپروتئین (موسین) + بی کربنات + پتاسیم .

- ✓ موکوس باعث ایجاد سد Gastric Mucosa Layer Barrier می شود و با بی کربناتی که دارد باعث خنثی کردن اسید معده می شود .

✓ عوامل بر هم زنده ی سد موکوسی ←

- آسپیرین (اسید سالیسیلیک)
- سیگار
- ترکیبات دارویی غیر استروئیدی (مسکن)
- استفراغ

۳ مرحله کنترل ترشح اسید : ۱. سفالیک (سری) • ۲. گاستریک (معدی) • ۳. Intestinal (روده ای)

✓ فاز سفالیک :

- جویدن , بلعیدن , چشیدن , بوئیدن , تفکر و دیدن غذا .
- مکانیسم ← اطلاعات از طریق عصب واگ به مغز می رود و از طریق همین عصب به سلول های پرییتال آمده ← ↑ ترشح اسید (سوال ۶۷ اسفند ۸۷)

✓ فاز گاستریک :

- با ورود غذا به معده و تحریک عصب واگ ← Ach ←
- می تواند مستقیماً از طریق گیرنده M_3 ترشح اسید را بالا ببرد .
- آزادی سازی GRP توسط اعصاب داخلی ← ترشح گاسترین از سلول های جداری معده (سوال ۶۷ شهریور ۸۷) ← گیرنده گاسترین ←
 - روی سلول های پرییتال ← آزاد سازی اسید
 - روی Chief cell ← آزاد سازی اسید
 - روی سلول های ECL^{15} ← آزادی هیستامین ← گیرنده H_2 روی Parietal و Chief Cell ← در نتیجه افزایش اسید
- اثر گاسترین از طریق خون است ولی اثر هیستامین پاراکراین است .

✓ فاز Intestinal :

○ عوامل افزایش اسید معده توسط روده ←

- i. وجود پپتید و اسید های آمینه ← افزایش ترشح گاسترین روده ای
- ii. اتساع روده ای ← از طریق اعصاب انتریک و رفلکس واگی , اثر روی سلول های ECL و سلول های G
- iii. حضور کیموس در روده

سیستم های مهاری ←

- ✓ سیستم مهاری در فاز سفالیک : فیبرهای سمپاتیکی ← تحریک سلول های D ← ترشح سوماتواستاتین ← مهار ترشحات اسیدی
- ✓ سیستم مهاری در فاز معدی : تخلیه معده ← کاهش PH ← مهار سلول های G ← عدم ترشح گاسترین ← هیستامین ترشح نمی شود ← کاهش اسید

✓ سیستم مهاری در فاز روده ای : کاهش PH کیموس ← فعال شدن رفلکس واگ ← ترشح CCK و سکرترین ← رفلکس انتروگاستریک ← کاهش ترشحات

پانکراس :

- ✓ الکترولیت ها : سدیم , پتاسیم , بی کربنات , کلر ← که مقدار سدیم و پتاسیم ثابت و برابر غلظت پلاسما (ایزوتونیک)
- ✓ ترشحات پانکراس PH تقریبی ۸ دارند و قلیایی هستند با افزایش Rate ترشح بی کربنات افزوده شده و کلر کاهش می یابد .
- ✓ با کاهش PH دوازدهه میزان بی کربنات پانکراس افزایش می یابد که باعث قلیایی شدن کیموس معده می شود .
- ✓ در داخل سلول های پانکراس $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{CA}} \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ ← سپس H^+ از طریق غشای Basolateral با سدیم exchange می شود و وارد خون می شود (اسیدی شدن پس از غذا برعکس معده) و بی کربنات هم با کلر از طریق غشای لومینال exchange می شود و کلر وارد سلول می گردد . و هر چه بی کربنات بیشتری ترشح شود کلر بیشتری وارد سلول می شود .
- ✓ ترشحات (سوال ۹۸ شهریور ۸۹) بزاق هیپوتونیک , ترشحات معده هیپرتونیک و ترشحات پانکراس و صفرا ایزوتونیک می باشند .
- ✓ اثر سکرترین :

- افزایش ترشحات بی کربنات (ترشحات قلیایی) (سوال ۲۴ اسفند ۸۸)
- کاهش میزان کلر
- کاهش ترشحات آنزیمی
- بی تاثیر روی K^+

آنزیم های پانکراس :

آنزیم های پروتئولیتیک ←

۱. اندوپتیداز ←

- a. تریپسین ← ترشح به صورت تریپسینوژن
- b. کیمو تریپسین ← ترشح به صورت کیموتریپسینوژن
- c. الاستاز ← ترشح به صورت پرو الاستاز

۲. اگزوپتیداز :

- a. کربوکسی پتیداز A و B ← ترشح به صورت پروکربوکسی پتیداز A و B
- b. α - آمیلاز پانکراسی
- c. گروه لیپاز ←
 - i. لیپاز
 - ii. فسفولیپاز A₂ (ترشح به صورت پرو)
 - iii. کلسترول استراز
- d. نوکلئولیتیک ←

i. ریبونوکلئاز

ii. دی اکسی ریبونوکلئاز

✓ آنزیم های اگزوپتیداز قوی تر از اندوپتیداز ها هستند .

✓ پروتئین trypsin-inhibitor به پروآنزیم ها باند می شود و مانع فعالیت آن ها در پانکراس می شود

✓ در روده , آنزیم انتروپتیداز = انتروکیناز ← فعال کردن تریپسینوژن به تریپسین ← فعال شدن سایر پروآنزیم ها

کنترل ترشحات پانکراس :

در فاز سفالیک (ترشحات Ach از عصب واگ) و در فاز معدی (ترشحات گاسترین) باعث افزایش ترشحات آنزیمی پانکراس می شوند و در فاز روده ای , سکرترین باعث افزایش ترشحات آب و الکترولیت و کوله سیتوکنین باعث افزایش ترشحات آنزیمی می شوند .

اعمال کبد ←

- ۱. ساخت و ترشح صفرا و دفع کلسترول
- ۲. اثر بر مواد اصلی ←
 - ✓ ذخیره گلیکوژن
 - ✓ ساخت پروتئین
 - ✓ تبدیل آمونیاک حاصل از پروتئین به اوره

۳. محل ذخیره آهن و ویتامین B₁₂ است .

۴. غیر سمی کردن دارو ها (سوال ۶۷ اسفند ۸۵)

صفر (آلی) حاوی ← bile acid = bile salt + پیگمان های صفرای + کلسترول

* نمک های صفرای از کلسترول ساخته می شوند .

هیاتوسیت ها ← سازنده ی ← صفر + Fatty acid + فسفولیپید + آلكالین فسفاتاز + Organic Salt

✓ پس هیاتوسیت ها مسئول ساخت قسمت آلی صفر هستند و قسمت های معدنی آن توسط سلول های اپی تلیال مجاری ساخته می شود .

✓ ترکیبات معدنی : بی کربنات بالا ، سدیم هم اندازه خون (ایزوتونیک) ، پتاسیم ، کلر .

✓ صفر → هنگامی گرسنگی در کیسه صفر و هنگام خوردن غذا از طریق مجاری وارد روده می شود . این عمل توسط ترشح CCK انجام می گیرد که باعث انقباض کیسه

صفر و ریلکس اسفنکتر ادی می شود .

✓ هم سکرین و هم CCK باعث افزایش ترشحات آبکی (قسمت معدنی) صفر می شوند . (چون ترشح آنزیمی ندارند) (سوال ۳۴ اسفند ۸۸) (سوال ۷۰ اسفند ۸۹)

✓ دو عمل CCK در مرحله هضم ←

○ انقباض یسه صفر .

○ ریلکس اسفنکتر ادی .

✓ ترشحات صفر در دوازدهه باعث خنثی کردن اسیدیته کیموس می شود .

✓ جذب دوباره صفر از ایلئوم است پس اگر کسی مدفوع چرب داشت (تاثیر صفر در هضم چربی) باید ایلئوم را بررسی کرد .

✓ PH تقریباً ۷ صفر ، با اثر CCK و سکرین اندکی قلیایی می شود .

✓ در فواصل بین غذایی وقتی موج MHC هر ۹۰ دقیقه ظاهر می شود باعث شل شدن اسفنکتر ادی شده و مقداری صفر وارد روده می شود . (سوال ۷۱ مرداد ۸۸)

پروسه تشکیل اسید ها و نمک های صفرای :

از کلسترول در هیاتوسیت ها ، دو اسید صفرای کولیک اسید و کنو داگسی کولیک اسید ساخته می شود و در روده و توسط باکتری ها این ۲ اسید به ترتیب به داگسی

کولیک اسید و لیتوکولیک اسید تبدیل می شوند . این اسیدهای صفرای ثانویه به ترتیب با گلایسین و تورین کونژوگه می شوند و آنهایی که با گلایسین کونژوگه شده اند با

پتاسیم و آن هایی که با تورین کونژوگه شده اند با سدیم نمک های صفرای را ایجاد می کنند . (سوال ۶۹ شهریور ۸۷)

← کلسترول

✓ کولیک اسید ← Deoxycholic Acid ← کونژوگه با گلایسین ← ترکیب با K⁺

✓ Chenodeoxy cholic Acid ← Lithocholic Acid ← کونژوگه با تورین ← ترکیب با Na⁺

• اسید لیتوکولیک تنها چربی که کمی در مدفوع می تواند باشد .

• دلایل Fatty Stool ←

○ نشانه تومور

○ برداشت ایلئوم

○ مشکل صفر

○ مشکل پانکراس

○ انگل زیار دیا

رنگدانه های صفرای : RBC می شکنند ← تولید ←

✓ آهن

✓ هم ← بیلی روبین ← بیلی روبین (زرد) ← اتصال به آلبومین ← ورود به کبد ← جدا شدن از آلبومین ← بیلی روبین با اسید گلوکونیک توسط آنزیم گلوکرونیل

ترانسفراز کونژوگه می شود ← صفر ← ورود به روده ← ایجاد اوروبیلی نوژن توسط باکتری

سرنوشت اوروبیلی نوژن ←

✓ برگشت به کبد

✓ ورود به خون ← کلیه ← ادرار

✓ استرکوبیلی نوژن (رنگ مدفوع)

پروسه جذب قند :

ناقل های غشای لومینال ←

• SGLT₁ ← هم انتقالی سدیم با گلوکز و گالاکتوز و ورود آن ها به سلول (سوال ۶۸ اسفند ۸۷) (سوال ۶۸ مرداد ۸۸)

- GluT_5 ← ناقل مستقل از سدیم برای ورود فروکتوز به سلول (سوال ۶۹ اسفند ۸۵) (سوال ۷۱ اسفند ۸۹)

ناقل های غشای بازولترال ←

- پمپ Na^+/K^+ ← خارج کردن سدیم به خون و ایجاد شیب مناسب برای ورود سدیم به سلول توسط SGLT_1 .
- GluT_2 ← خارج کردن هر ۳ قند (Fructos, Galactose , Glucose) به خون طی مکانیسم انتشار تسهیل یافته . (سوال ۷۱ اسفند ۸۹)

*

- ✓ یک ناقل جدا برای Fructose وجود دارد .
- ✓ قند های جذبی از طریق ورید پورت به کبد می روند و گالاکتوز و فروکتوز به Glu تبدیل می شوند ..

هضم و جذب چربی ها :

- ✓ چربی ها به ۳ شکل وارد بدن می شوند :
 - تری گلیسیرید (از بافت گیاهی)
 - فسفولیپید
 - کلسترول (بافت حیوانی)
- ✓ برای هضم چربی ها باید امولوسیون صورت گیرد توسط : نمک صغراوی ، یون سدیم ، مونوگلیسیرید و حرکت روده ← افزایش سطح چربی ← کاهش کشش سطحی ← قابل هضم
- ✓ چربی های امولوسیون شده :

لیپاز
○ تری گلیسیرید ← مونوگلیسیرید + اسید چرب

فسفولیپاز
○ فسفولیپید ← اسید چرب + لیزوفسفولیپید

کلسترول استراز
○ کلسترول استر ← کلسترول و توسط نمک های صغراوی ، مسیل تشکیل داده به روده می روند .

- ✓ در سلول روده چربی ها دوباره به صورت اولیه تبدیل شده و به منظور جلوگیری از قطرات فراوان چربی ، پروتئین هایی به آن ها باند می شوند .
- ✓ ورود چربی به سلول اپی تلیال توسط مسیل ها و ورود چربی به خون بستگی به بلند یا کوتاه زنجیره بودن آن دارد .
- ✓ چربی :

○ بلند زنجیره ← تشکیل شیلومیکرون (گلبول بزرگ چربی) ← ورود به عروق لنفاوی ← گردش خون

○ کوتاه زنجیره ← مستقیم به خون وارد می شوند .

- ✓ لیپاز پانکراسی در روده زمانی تاثیر گذار است که لیپید ها امولسیونه شده و سطح افزایش یافته باشد و باعث جذب مقدار عمده چربی از روده می شود . (سوال ۶۸)

شهریور ۸۶) (سوال ۷۱ اسفند ۸۶)

- ✓ کولیباز شیره ی پانکراس از غیرفعال شدن آن توسط اسیدهای صغراوی جلوگیری می کند . (سوال ۶۸ مرداد ۸۸)

هضم و جذب پروتئین ها :

- ✓ هضم پروتئین از معده و با پپسین شروع شده و آن ها را به قطعات کوچکتر تبدیل می کند .

✓ هضم اختصاصی در روده توسط آنزیم های پانکراسی ←

- | | | |
|---------------------|---|------------------------------|
| ← اندوپتیداز | } | ۱. تریپسینوژن |
| | | ۲. الاستاز |
| | | ۳. کیموتریپسین |
| ۴. کربوکسی پتیداز ← | | اگزو پتیداز و قوی ترین آنزیم |

- ✓ غیر از آنزیم های بالا که اسید آمینه تولید می کنند دی پتیدازهایی هم دی پتید و تری پتید تولید می کنند .

✓ ورود محصولات هضم پروتئین به سلول های اپی تلیال :

۱. اسید های آمینه ← از طریق انتقال فعال ثانویه بعضی وابسته به سدیم همانند کریر های انتقال دهنده گلوکز و گالاکتوز به سلول و بعضی مستقل از سدیم.

۲. دی پتید و تری پتید ← پمپ H^+/Na^+ باعث ایجاد محیط اسیدی نزدیک به سلول می شود که جذب این ها را بالا می برد .

- ✓ در نهایت دی پتید و تری پتید در سلول به صورت اسید آمینه در می آیند .

✓ ← در ۲۴ ساعت ۹ لیتر محتویات وارد دستگاه گوارش می شود که ۷ لیتر برای خودش است و از این ۹ لیتر ، ۸۸۰۰ سی سی بازجذب می شود .

✓ بیشترین بازجذب در ژنوم (۵.۵ لیتر) صورت می گیرد .

✓ کیموسی که معده را ترک می کند اغلب هیپرتونیک است و در ناحیه دئودنوم آب جهت ایزوتونیک نمودن به آن اضافه می شود بنابراین جذب آب در دئودنوم پایین

است .

جذب آب :

- ✓ اولین بار در کیسه ی صفرا دیده شد در غشای بازولترال پمپ وجود دارد که سدیم و کلر وارد فضای پاراسلولار می شوند و به دنبال آن آب از سلول به فضا می آید (فشار اسمتیک) و همچنین از طریق انتقال ثانویه قند و Na . (سوال ۶۷ بهمن ۸۵)

جذب کلسیم ، سدیم ، کلر ، پتاسیم :

✓ باز جذب سدیم :

- بدون گرادیان همراه قند .
- کانال یونی .

✓ باز جذب کلر ← آنتی پورت با کلر

✓ باز جذب K ←

○ در ژژنوم و ایلئوم باز جذب می شود .

○ در کولون هم ترشح و هم باز جذب . (سوال ۶۷ شهریور ۸۶)

✓ باز جذب Ca ← کانال کلسیم .

ورود سدیم ، پتاسیم ، کلر و کلسیم به خون :

✓ K^+ ← انتقال تسهیل شده از طریق کانال پتاسیمی

✓ Na^+ ← پمپ سدیم پتاسیم (انرژی)

✓ Cl^- ← پمپ K , Cl

✓ ← Ca

○ در کمپلکس با Calbindin ←

▪ توسط پمپ Ca ATPase به خون می رود تحت تاثیر Vit D

▪ سدیم کلسیم Exchange ← به سمت خون

○ وزیکول کلسیمی ← اگزوسیتوز به خون

ویتامین D ←

✓ محرک ساختن کالبدین

✓ محرک ساخت Ca^{2+} -ATPase

محل های جذب :

✓ کربوهیدرات ها و پروتئین ها ← در دوازدهه و ژژنوم

✓ چربی ها ← ایلئوم

✓ جذب کلر ←

○ ژژنوم ← خودش جذب می شود .

○ انتها ← با بی کربنات به صورت آنتی پورت جذب می شوند .

✓ آهن ← دئودنوم

✓ نمک های صفراوی ← ایلئوم (سوال ۶۹ شهریور ۸۶)

*

• عوامل افزایش دهنده جذب آهن ←

○ PH پایین اسید معده

○ اسید آسکوربیک

• Fe^{2+} ← تمایل بیشتر به تولید کمپلکس نامحلول نسبت به Fe^{3+} برای همین جذب $Fe^{2+} < Fe^{3+}$

• آنزیم Hemoxygenase ← جدا شدن آهن از هم ← محدود شدن جذب آهن

• پروتئین (DCT₁) در غشای برای بوردر ← هم انتهای آهن و H^+ ← تبدیل Fe^{2+} به Fe^{3+} ← اتصال به Cytosolic iron – binging proteins ← انتقال Fe^{3+}

از سیتوزول به غشای پلاسمایی توسط ترانسپورتر IREG₁ ← اتصال آهن به ترانسفرین در خون ← اتصال به رسپتورهای سطح سلول .

• فریتین ← مانع از جذب زیاد آهن .

نکات باقی مانده از بزاق :

✓ با افزایش Rate ترشح بزاق ، میزان تونسیسته آن تا ۷۰٪ پلاسما افزایش می یابد .

- ✓ PH آن در شرایط معمولی کمی اسیدی ← با افزایش ترشح PH قلبایی و حدود ۸ می شود . این افزایش PH می تواند ناشی از افزایش غلظت بی کربنات با افزایش Rate ترشح باشد .
- ✓ با توجه به نمودار صفحه ۲۳۲ درسنامه (تایپ مجدد) با افزایش Rate ترشح میزان پتاسیم در پلاسما کاهش می یابد ولی همچنان بالاتر از سطح پلاسماست . ✗ (سوال ۷۳ اسفند ۸۹)
- ✓ با توجه به نمودار صفحه ۲۳۲ درسنامه (تایپ مجدد) با افزایش Rate ترشح تونسیته بزاق داخل مجاری به ایزوتونیک (نزدیک به پلاسما) نزدیک می شود هر چند هنوز هم هیپوتونیک است . ✗ (سوال ۷۳ اسفند ۸۹) ✗ (سوال ۹۸ شهریور ۸۹)
- ✓ بزاق اولیه ترشح شده توسط آسینی ها و مجاری intercalated ایزوتونیک است و سپس در مجاری با خروج Na^+ و Cl^- و اضافه شدن K^+ و HCO_3^- به بزاق ، بزاق ثانویه که هیپوتونیک است . ایجاد می شود . ✗ (سوال ۷۳ اسفند ۸۹)
- * لطفاً به دنبال پاسخ این ۶ سوال در این جزوه نگردید . بعضی سوال ها جواب کاملاً واضحی دارد و برای بعضی سوال ها نتوانستم منبع خوبی برای پاسخ گویی پیدا کنم ← س ۶۸ و ۶۹ بهمین ۸۵ (آزمایشی) • س ۸۶ اسفند ۸۵ • س ۶۹ و ۷۰ اسفند ۸۶ • س ۷۰ مرداد ۸۸

بیوشیمی

مسیرهای متابولیک ←

✓ **آنابولیک**: سنتز ترکیبات تشکیل دهنده ساختمان (سنتز پروتئین)

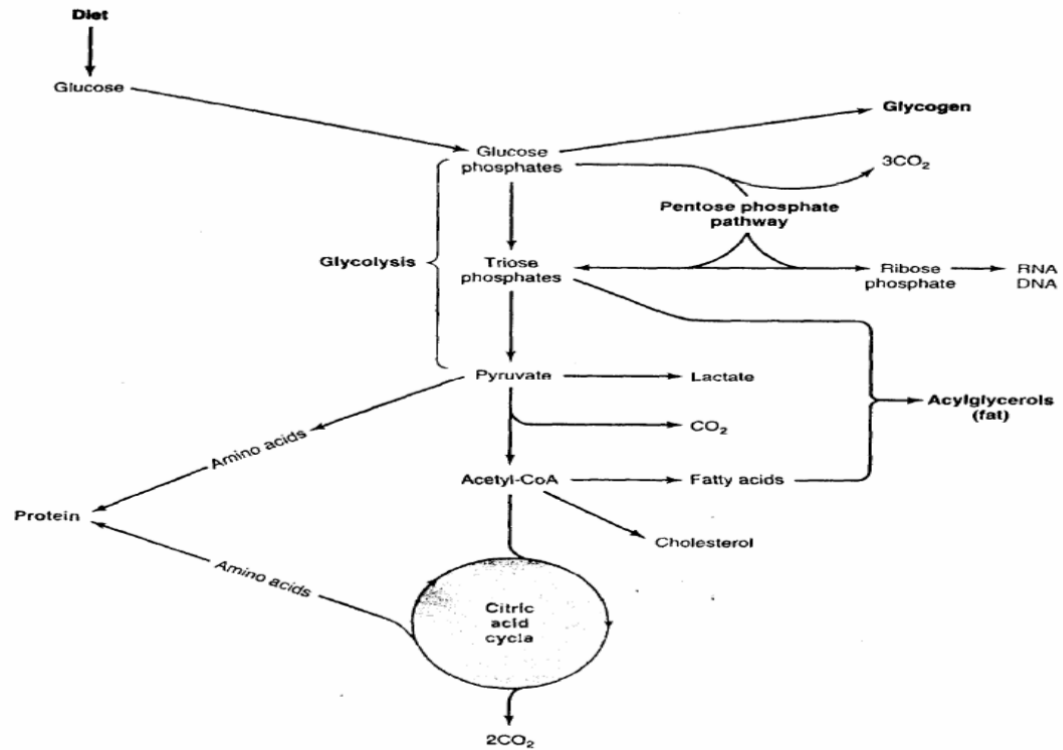
✓ **کاتابولیک**: فرآیندهای اکسیداتیو که موجب رها سازی انرژی می شود (به صورت فسفات پر انرژی یا اکی والان های احیاء کننده) ← (زنجیره تنفسی و مثل

فسفوریلاسیون اکسیداتیو) ← سنتز پروتئین ^{انرژی همه برای}

✓ **آمفینولیک**: پلی بین مسیرهای آنابولیک و کاتابولیک. مانند: چرخه اسید سیتریک

فرآورده ی مشترک مسیرهای متابولیکی چربی ، پروتئین ، کربوهیدرات ← Acetyl - CoA

← Acetyl-CoA چرخه اسید سیتریک ← ^{تولید} ATP



گلیکولیز

← **گلوکز** ← پیرووات و لاکتات

محصول گلیکولیز در شرایط بی هوازی ← لاکتات

در شرایط هوازی: پیووات ← Acetyl CoA ← چرخه اسید سیتریک ← H_2O, CO_2, ATP

مسیر پنتوز فسفات (ترکیب واسطه ای گلیکولیز): منبع اکی والان های احیاء کننده ($2H$) برای بیوسنتز احیاء کننده ها . برای مثال : بیوسنتز اسید های چرب و منبعی برای ریبوز

مسیر تربوز فسفات : قسمت گلیسرول از اسیل گلیسرول ها را به وجود می آورد .

پیرووات و ترکیبات واسطه ای چرخه اسید سیتریک ← اسکلت کربنی برای سنتز اسیدهای آمینه استیل - CoA ← اسید های چرب زنجیره بلند و **کلسترول** (← پیش ساز تمامی استروئید های سنتز شده در بدن)

گلوکونئوژنز: پیش ساز غیر کربوهیدراتی (لاکتات , اسید آمینه , گلیسرول) ← گلوکز

متابولیسم چربی :

در بافت : اسید چرب ←

✓ β اکسیداسیون ← استیل CoA

○ چرخه اسید سیتریک ← تامین انرژی زیاد ^{اکسیداسیون}

- منبع اتم های کربن در کلسترول و سایر استروئید هاست .
- در کبد ← اجسام کتوننی (استون , استواسات و ۳- هیدروکسی بوتیرات)
- ✓ اسید گلیسرول ← تری اسید گلیسرول (چربی ذخیره ای بدن)

ترانس آمیناسیون :

ترکیبات واسطه ای ← اسید های آمینه غیر ضروری

دامیناسیون ←

- ✓ برداشت نیتروژن آمینوی اضافی به صورت اوره
- ✓ اسکلت کربنی که پس از ترانس آمیناسیون باقی می ماند ←
 - چرخه اسید سیتریک ← CO_2
 - گلوکونئوزن ← گلوکز
 - تولید اجسام کتوننی

اسید های آمینه ←

- ✓ سنتز پروتئین
- ✓ پیش ساز : پورین ها , پیریمیدین ها , هورمون هایی مثل اپی نفرین و تیروکسین
- گلوکز : اسکلت کربنی گروه گلیسرول چربی و تعدادی از اسید های آمینه غیر ضروری
- در سیتوزول : گلیکولیز , گلیکوژن , گلیوژنولیز , مسیر پنتوز فسفات و لیپوزن
- در میتوکندری : آنزیم های اصلی اکسیداسیون , آنزیم های چرخه اسید سیتریک , β اکسیداسیون اسید های چرب و زنجیره تنفسی

متابولیسم اسید های آمینه ←

- ✓ میتوکندری
- ✓ سیتوزول
- ✓ شبکه آندوپلاسمی

“ چرخه اسید سیتریک ”

چرخه اسید سیتریک : یکسری واکنش ها در میتوکندری ←

- ✓ آزاد کردن اکی والان های هیدروژن
- ✓ کاتابولیسم واحدهای استیل
- ✓ آزاد سازی انرژی سوخت های بافتی و جذب و ذخیره به شکل ATP

واحد های استیل : استیل CoA : استری از کوآنزیم A

کوآنزیم A دارای ویتامین اسید پانتوتنیک است .

مهمترین نقش چرخه اسید سیتریک : مسیر مشترک نهایی برای اکسیداسیون کربوهیدرات ها , چربی ها و پروتئین ها

چرخه اسید سیتریک : نقش دارد در ←

- ✓ گلوکونئوزن
- ✓ ترانس آمیناسیون
- ✓ لیپوزن
- ✓ دامیناسیون

مولکول استیل - CoA + اسید دی کربوکسیلیک چهار کربنی (اگزالواسات) ← اسید تری کربوکسیلیک ۶ کربنی (سبترات) ← اگزالواسات (نقش کاتالیتیک) خروج $2CO_2$

اکسیداسیون استیل - CoA ← اکی والان های احیا کننده (e^- , H^+) ← وارد زنجیره تنفسی (فرآیند هوازی) ← تعداد زیادی ATP فسفریلاسیون اکسیداتیو

فقدان اکسیژن ← مهار کامل یا نسبی چرخه

آنزیم های اسید سیتریک در ماتریکس میتوکندری (سطح داخلی غشای داخلی) ← تسریع انتقال اکی والان های احیا کننده به آنزیم های زنجیره تنفسی مجاور

گلوکز : سوبسترای اصلی متابولیسم انرژی انسان

متابولیسم گلوکز ← تامین ATP از طریق گلیکولیز و فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی

گالاکتوز : جزء مهمی از گلیکولیپید های خاص , گلیکوپروتئین ها و گلیکو آمینو گلیکان ها

نقایص متابولیسم گلیکوژن ← تجمع گلیکوژن در بافت ها : بیماری ذخیره گلیکوژن

گلیکوژن : چندین گلوکز با پیوند ۴-۱ α و به صورت زنجیره های مستقیم از هر ۴ تا ۱۰ گلوکز یک شاخه با پیوند های ۶-۱ α جدا می شود .

* گلیکوژن در عضله تشکیل قطعات بتا (← پروتئین با پیوند کووالانسی موسوم به گلیکوژنین) می دهد .

بیماری های ذخیره گلیکوژن کبدی :

✓ اختلال اول : هپاتومگالی

✓ اختلال دوم : هیپوگلیسمی

از نظر بالینی : ناهنجاری های ذخیره گلیکوژن ←

✓ عوارضی که تاثیر آن ها به طور عمده بر کبد است : بیماری فون ژیر

✓ عوارضی که ماهیچه و قلب را تحت تاثیر قرار می دهد .

گروه بندی	آنزیم تحت تاثیر	بافت تحت تاثیر	علائم کلینیکی	نام دیگر بیماری
I	گلوکوز ۶-فسفاتاز	کبد، کلیه، روده	بزرگ شدن کبد و کلیه ها؛ توقف رشد؛ هیپوگلیسمی، اسیدوز، هیپرلیپمی	بیماری فون گیر که، گلیکوژن کبدی و کلیوی
II	۱، ۴ گلوکوزیداز لیوزومی	تمام ارگانها	بزرگ شدن قلب و کبد	بیماری پمپی گلیکوژن ژنرالیزه، گلیکوژن قلبی
III	آنزیم شاخه شکن	کبد، عضله، قلب	بزرگ شدن کبد، طبیعی بودن لیپیدها، گلوکز و الکتروکاردیوگرام	بیماری کری، بیماری فورب، دکسترینوز محدود
IV	آمیلاز ۱، ۴-۶ ترانس گلوکوزیداز یا «آنزیم شاخه ساز»	غیرطبیعی بودن تمامی گلیکوژن (آمیلوکتین)	بزرگ شدن کبد و طحال، سیروز کبدی، آسیب و نارسایی کبدی	بیماری آندرسن، آمیلوپکتینوز، گلیکوژن شاخه ای
V	کمبود فسفریلاز ماهیچه ای	عضلات مخطط	ضعف و گرفتگی عضلات به هنگام فعالیت بدون بالا رفتن غلظت لاکتات خون	سندرم مک آردل
VI	کمبود فسفریلاز کبدی	کبد	بزرگی کبد بدون بزرگ شدن طحال و عدم بروز هیپوگلیسمی و اسیدوز	هرس (سندرم هرس)

- بیماری گوشه I : خستگی (به علت آنمی هپاتومگالی) • اسپلنومگالی • درد استخوان • مشخصه بیماری : وجود سلول های رتیکولاندوتلیال مخصوصاً در مغز استخوان
- بیماری گوشه II : شیوع کمتر • علامت بالینی : سیر سریع نوروژنراتیو ، ارگاتومگالی و اختلال رشد لارنگواسپاسم
- بیماری تیمن پیک A : زردی طول کشیده ، هپاتواسپلنومگالی ، لنفادنوپاتی متوسط و اختلال پیسیکوموتور
- در تیپ B : اولین علامت = اسپلنومگالی
- عدم تحمل فروکتوز : کمبود آنزیم فروکتوز ۱- فسفات آلدولاز ← آ فروکتوز ۱- فسفات ← مهار بعضی سیستم های آنزیمی
- فقدان ATP و فسفر معدنی ← تجمع فروکتوز ۱- فسفات در کبد
- مصرف زیاد فروکتوز ← ورود مقدار زیادی فروکتوز و گلوکز به ورید پورت
- سرعت گلی کولیزه شدن فروکتوز در کبد < گلوکز

چون فروکتوز از مرحله کاتالاز با فسفوفروکتوکیناز نمی گذرد ← فروکتوز ← بدون کنترل گلیکولیز پیروات

مهمترین آنزیم در کنترل گلیکولیز : فسفوفروکتوکیناز

پس : فروکتوز ← پیروات ← مستقیماً بیوستنز ← اسیدهای چرب تری گلیسرول و کلسترول

در متابولیسم فروکتوز ←

✓ آلدولاز A در همه بافت ها به جز کبد وجود دارد .

✓ آلدولاز B در کبد وجود دارد .

متابولیسم الکل و باربیتورات ها

آنزیم الکل دهیدروژناز ← اکسیداسیون الکل همراه با تولید NADH ← زنجیره انتقال الکترون میتوکندری ← الکل دهیدروژناز سیتوزولی



توانایی بدن در اکسید کردن الکل = قدرت کبد در انتقال معادل آن از مواد احیا شده از سیتوزول به میتوکندری

شاتل های گلیسروفسفات و مالات آسپاراتات : فقط برای جابه جایی NADH

یکی از وظایف مهم شاتل ها : تداوم بخشیدن به تشکیل گلوکوکرونیید

چرخه اسید گلوکوکرونییک :

از فرآیند های مهم متابولیسمی گلوکز که در کبد انجام می شود .

اسید گلوکوکرونییک ← کزوه با ← مواد خاص اندوژن و اگزوژن ← تشکیل گلوکوکرونیید ها ←

✓ ↓ اثرات سمی داروها

✓ دفع استروئید

✓ متابولیسم بیلی روبین

* هم (Heme) ← بیلی روبین ← کزوه با اسید گلوکوکرونییک، توسط UDP گلوکوکرونیل ترانسفراز کاتابولیزم ← دفع

کبد : اکسیداسیون اتانول و گونژوگه نمودن دارو ها ← تکمیل ظرفیت شاتل ها ← عدم انتقال NADH از سیتوزول به میتوکندری ← استفاده از ترکیبات دارویی نباید همراه با مصرف الکل باشد .

مثال : مصرف هم زمان الکل و باربیتورات ها (ترکیبات دارویی) ← توقف متابولیسم باربیتورات ها ← میزان بالای باربیتورات ها در خون ← ↑ خمودگی در CNS

* هیدرولاسیلاسیون باربیتورات ها : توسط سیستم p450 سیتوکروم وابسته به NADPH انجام می شود.

گلوکونژونز ← مهار ← هیپوگلیسمی

الکل ← متابولیزه NAD⁺ در سیتوزول

↑ NADH : { پیرووات ← لاکتات } ← مواد اولیه برای گلوکونژونز کم می شود .
{ الاین ← لاکتات }

↑ لاکتات ← لاکتو اسیدوز شدن فرد الکلی

میزان اکسیژن کم یا سلول فاقد میتوکندری ← تولید لاکتات • مثال : در فعالیت های شدید عضلانی و در گلبول های قرمز

لاکتات دهیدروژناز
پیرووات ← لاکتات

NADH, H⁺ NAD⁺

چرخه کوری : لاکتات گلبول قرمز ← کبد ← گلوکز ← گلبول قرمز

گالاکتوزمی : گالاکتوز به گلوکز تبدیل نمی شود ← آب مروارید ، اختلال رشد ، مرگ حاصل از آسیب های کبدی

✓ شکل خفیف : کمبود آنزیم گالاکتوکیناز

✓ شکل شدید : کمبود آنزیم گالاکتوز ۱ - فسفات اوریدیل ترانسفراز (نوع کلاسیک گالاکتوزومی)

✓ در بزرگسالان : آنزیم جایگزین : گالاکتوز ۱ - فسفات پیروفسفوریلاز ← توانایی تحمل گالاکتوز

✓ درمان در کودکی : حذف گالاکتوز از رژیم غذایی

در گلبول قرمز : گلوکز ← مسیر پنتوز فسفات، آنزیم گلوکز 6-فسفات دهیدروژناز ← تولید NADPH

← ↓ گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز ← NADPH ↓ ← گلوکاتایون احیا شده ← ↑ مواد اکسیدان مثل H₂O₂ ← ↑ غلظت H₂O₂ در گلبول قرمز ← همولیز گلبول های

قرمز ← کم خونی همولیتیک : شایع ترین بیماری = فاویسم

داروهای که اکسیدان هستند : آسپرین ، سولفامید ها ، داروهای مالاریا ، ویتامین K ، فورازولیدین

اختلالات متابولیسم چربی ها :

■ اختلالات صفراوی ، ناهنجاری های لوزالمعده ، ناهنجاری های مخاط روده ← عدم جذب چربی ← مدفوع چرب بد حجم استئاتوره

↑ چربی ها مخصوصاً تری اسیل گلیسرول ها در کبد ← کبد چرب

کبد چرب نوع ۱ : ↑ غلظت اسیدهای چرب پلاسمائی

کبد چرب نوع ۲ : اختلال در سنتز لیپوپروتئین ها

سنگ های کیسه صفرا

تغلیظ و سفت شدن اجزای طبیعی و یا غیرطبیعی سازنده صفرا ← سنگ کیسه صفرا ←

خون

ایمونولوژی

- اولین شرط لازم برای انجام پیوند: سازگاری Ag های سیستم گروه خونی ABO بین دهنده و گیرنده می باشد.

عوامل رد پیوند:

✓ Ag های اصلی سازگاری بافتی MHC

✓ Ag های سیستم گروه خونی ABO = Ag های بافتی-خونی

رابطه بین گروه های خونی و بیماری ها:

گروه O ←

✓ افزایش وخامت علائم Cholera

✓ زخم پپتیک همراه با عفونت هلیکوباکترپیلوری

افراد غیر ترشچی ← عفونت عودکننده دستگاه ادراری (در خانم ها بیشتر است)

آنتی ژن P₁ گروه خونی P ← عفونت ادراری مکرر با E.coli

آنتی ژن P₁ یا P^k ←

✓ عفونت های تکراری دستگاه ادراری

✓ پیلونفریت حاد

گروه خونی Duffy (Ag آن یک گیرنده کموکایینی است.) ← مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس

گروه خونی A ←

✓ ترومبوز

✓ سرطان های معده، غدد بزاقی، کولون، رحم، گردن رحم، تخمدان، لوزالمعده و کیسه صفرا

* بروز سرطان های معده و کولون در افراد دارای گروه خونی A ممکن است به علت ظاهر شدن آنتی ژن Forssmann در سطح سلول های سرطانی باشد. زیرا این Ag مشابه Ag گروه خونی A می باشد.

گروه خونی فرعی لوئیس (Lewis) ← ایجاد واکنش های التهابی

* * نقش شاخص های الیگوساکاریدی آنتی ژن های یکی از گروه های فرعی خونی به نام لوئیس (Lewis) در ایجاد واکنش های التهابی نشان داده شده است. این الیگوساکاریدها در ساختمان مولکول های چسبان (Adhesion Molecules) در سطح نوتروفیل ها و مونوسیت ها شرکت دارند. این سلول ها برای خروج از مویرگ ها و ورود به بافت ملتهب از طریق مولکول های چسبان خود را به محل حادثه می رسانند. نوزادانی که فاقد آنتی ژن Lex سیستم گروه خونی لوئیس هستند مبتلا به نوعی نقص ایمنی به نام نقص ایمنی مولکول های چسبان (Leukocyte Adhesion Deficiency Syndrome: LAD) می باشند. این بیماران مکرراً به عفونت مبتلا می شوند.

سیستم گروه خونی ABO

دو ویژگی منحصر به فرد این سیستم :

✓ وجود Ab به طور طبیعی بر ضد Ag های A و B در سرم افرادی که فاقد هر کدام از آنها باشند.

✓ Ag های این سیستم در تمام بافتها حتی مو و ناخن و ترشحات بدن وجود دارد.

جنس آنتی ژن های گروه خونی ABO :

✓ ۸۰٪ آنها گلیکوپروتئینی هستند.

✓ ۲۰٪ آنها گلیکولیپیدی هستند.

* * در سطح خارجی و غشای گلبول های قرمز انسان، زنجیره های گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی وجود دارند. در این ساختمان ها، زنجیره های پلی ان-استیل لاکتوزآمین، تحت تاثیر گلیکوزیلاسیون اختصاصی بافتی قرار گرفته و به آنتی ژن های سیستم گروه خونی ABO تبدیل می شوند. بخش های آنتی ژنیک این مولکول ها، اپی توپ هایی از نوع قند گلیکان هستند. این قند ها توسط آنزیم های گلیکوزیل ترانسفراز به بخش های انتهایی زنجیره های گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی متصل می شوند.

ژن های مربوط به سیستم گروه خونی ABO:

✓ لوکوس ژنی ABO ← روی کروموزوم ۹

✓ لوکوس ژنی H ← روی کروموزوم ۱۹

✓ لوکوس ژنی Se ← روی کروموزوم ۱۹

ژن H :

ژن H آنزیم H α 1-2FucT را کد می کند. ← این آنزیم قند فوکوز را به قند گالاکتوز منتقل می کند. ← الیگوساکارید حاصل آنتی ژن یا ماده یا ایروآگلوتینوژن H می باشد.
* زنجیره الیگوساکاریدی ماده H بر اساس اتصال کربن شماره یک گالاکتوز انتهایی به کربن شماره ۳ یا ۴ ان- استیل-دی گالاکتوز آمین قبل از خود به دو نوع تقسیم می شود:

- اتصال بین کربن های ۱ و ۳ ← پیشساز زنجیره H نوع ۱
- اتصال بین کربن های ۱ و ۴ ← پیشساز زنجیره H نوع ۲

در سطح سلول های پوششی مخاط و برخی از غدد ترشعی مانند غدد بزاقی نوع ۱ و ۲ این پیشساز را داریم و در سطح RBC ها فقط نوع ۲ را داریم.
ژن H:

✓ H : کد آنزیم فوکوزیل ترانسفراز
✓ h : عدم کد آنزیم فعا

ژن Se:

ژن Se ← کد آنزیم Se α 1-2FucT یا فوکوزیل ترانسفراز نوع ۲ ← آنزیم کد شده در سلول های اپی تلیال عرضه می شود. ← برای تولید آنتی ژن H در پوشش اپیتلیال لومن دستگاه گوارش ، تنفس، تولید مثل، غدد بزاقی و...

ژن Se فرم غالب بوده و آنزیم مربوطه را کد می کند.

۸۰٪ افراد ← دارای ژنوتیپ Se/Se یا Se/se هستند. ← ترشح آنتی ژن های محلول ABO در مایعات بدن (افراد ترشعی)

۲۰٪ افراد ← دارای ژنوتیپ se/se ← (افراد غیر ترشعی)

استفاده های پزشکی قانونی :

- ✓ شناسایی مجرم از طریق ترشعی یا غیر ترشعی بودن افراد
- ✓ انگشت نگاری DNA یا PCR ← روش تشخیص نهایی

ژن ABO:

ژن های ABO:

✓ I^A (A) : کد آنزیم α - استیل گالاکتوز آمین ترانسفراز یا آنزیم A

✓ I^B (B) : کد آنزیم α گالاکتوزیل ترانسفراز یا آنزیم B

✓ i (O) : عدم کد آنزیم فعال

* A و B هم بارز و O مغلوب می باشد.

- آنزیم A ← اتصال قند ان- استیل گالاکتوز آمین به قند گالاکتوز موجود در آنتی ژن H ← به مجموعه آنتی ژن H و قند ان استیل گالاکتوز آمین، آنتی ژن A می گوئیم.

- آنزیم B ← اتصال گالاکتوز به گالاکتوز آنتی ژن H ← به مجموعه آنتی ژن H و قند گالاکتوز آنتی ژن B می گوئیم.

ژنوتیپ گروه های خونی:

۱. A : ژنوتیپ H/H یا H/h و A/A یا A/O

۲. B : ژنوتیپ H/H یا H/h و B/B یا B/O

۳. AB : ژنوتیپ H/h یا H/h و دارای هر دو ال A و B

۴. O : ژنوتیپ H/H یا H/h و O/O

۵. خون بمبئی (Bombay Blood) : ژنوتیپ h/h ← قادر به تولید آنتی ژن H نیستند و حتی در صورت به ارث بردن ال های A و یا B نیز قادر به تولید آنتی ژن

های A یا B نخواهند بود. یکی از گروه های فرعی گروه خونی O محسوب می شود.

*** در سیستم ABO ویژگی ایمونولوژیک یا آنتی ژنیک و غالب هر گروه خونی ، مربوط به آخرین مولکول قند زنجیره الیگوساکاریدی در سطح RBC است.

زیرگروه های خونی سیستم ABO:

A:

✓ A₁ : 75-80٪ ← خون این افراد با نوعی لکتین به نام Dolichos Biflorus لخته می شود.

✓ A₂ : 20-25٪

*** آنتی بادی ضد A ← A₁ و A₂ را لخته می کند .

*** آنتی بادی ضد A₁ ← فقط A₁ را لخته می کند.

آنتی بادی های گروه های خونی:

✓ A₂ ← ضد B و ضد A₁

✓ A₁ ← ضد

✓ O ← ضد A و ضد B

✓ بمبئی ← ضد A و ضد B و ضد H

✓ A₂B ← ضد A₁

✓ A₁B ← فاقد ضد A و ضد B

✓ B ← ضد A و ضد A₁

*** آنتی ژن های ABO از جنس الیگوساکارید هستند .

آلوانتی بادی های ضد A و B :

✓ طبیعی ←

○ در افراد گروه خونی A و B ← IgM

○ در افراد گروه خونی O ← IgG

✓ ایمنون یا حساس شده ← IgG (پس از حساس شدن با RBC های ناسازگار از طریق انتقال خون یا حاملگی ایجاد می شوند).

سیستم گروه خونی Rh

تفاوت Rh با ABO :

۱. Ag های Rh از جنس پروتئین هستند ولی ABO از جنس الیگوساکارید.

۲. Ag های Rh فقط در سطح RBC ها و پلاکت ها قرار دارند.

۳. در سرم انسان آنتی بادی ضد آنتی ژن Rh یافت نمی شود.

روش های نامگذاری :

✓ فیشر- ریس ← طبق این نامگذاری دارای جایگاه ژنی کاملاً چسبیده هستند .

✓ وینر (Wiener)

✓ روزنفیلد (Rosenfield)

*** طبق روش نامگذاری فیشر- ریس سیستم Rh سه جایگاه ژنی کاملاً به هم چسبیده دارد ، به نامهای Dd ، Cc ، Ee .

ژن D قالب و بقیه هم بارز میباشند . محصول ژن D آنتی ژن D یا Rho می باشد .

جایگاه ژن های Rh بر روی کروموزوم شماره ۱ بوده و از دو دسته ژنهای ساختمانی به هم چسبیده بنامهای RHD و RHCE تشکیل شده است :

۱. ژن RHD : در افراد Rh مثبت آنتی ژن پلی پپتیدی D را کد می کند . در افراد Rh منفی وجود ندارد .

۲. ژن RHCE : پروتئینهای C ، c ، E ، e را کد میکند .

*** تحمل نسبت به آنتی ژن D : برخی از افراد Rh منفی پس از دریافت خون Rh مثبت حساس نشده و آنتی بادی نمی سازند ، این افراد به آنتی ژن D تحمل نشان می

دهند.

*** آنتی ژن D^u : یکی از آنتی ژنهای شناخته شده در سیستم Rh است که بخشی از ساختمان D را ندارد ← برای شناسایی آن از تست Indirect Coomb's (تست آنتی

گلوبین غیر مستقیم) استفاده می شود

D^u هنگام انتقال خون :

✓ از Rh منفی خون میگیرد

✓ به Rh مثبت خون می دهد

سندرم های مرتبط با Rh :

✓ Rh_{null} ← در سطح RBC هایش هیچ آنتی ژن Rh ی ندارد. دارای RBC های غیر طبیعی بوده و مبتلا به کم خونی غیر ایمنی همولایتیک مزمن می باشد

✓ Rh_{mod} ← فرم خفیف ترسندروم بالایی بوده ودراین سندروم تعداد آنتی ژنها بسیار کم می باشد.

ناسازگاری خونی بین مادر و جنین:

• در سیستم ABO : مادر O و جنین A یا B بوده ، امکان بروز از اولین بارداری وجود دارد، باعث لیز خارج عروقی در طحال وغیره در بدن جنین می شود.

• در سیستم Rh : مادر Rh- یا Rh^u و جنین Rh+ یا Rh^u بوده ، آنتی بادی ساخته شده از جنس IgG می باشد ، شدیدترین بیماری همولایتیک نوزادان است که

ایجاد اریتروبلاستوز جنینی و خیز جنینی می کند. *

* در صورتی که مادر قبل از بارداری اول خود خون ناسازگار Rh+ یا Rh^u در یافت کرده باشد، آنتی بادی ضد D ساخته ، بنا بر این اولین نوزاد این افراد نیز به بیماری

همولایتیکی نوزادان مبتلا می شود.

*** اگر نوزادی هنگام تولد دچار زردی باشدو آزمایش Coomb's مستقیم خون بند ناف او مثبت باشد، دال بر وجود ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد می باشد.

حساس شدن در برابر Ab های ضد A و B مادری :

۱. عدم تکامل شاخص های آنتی ژنی A و B در سطح RBC ها

۲. چون آنتی ژن های سیستم ABO در تمام بافت های بدن وجود دارند ، وقتی آنتی بادی های مادری از جفت عبور کرده و وارد جنین می شود، به سلول های بافت ها

متصل شده ، یعنی مصرف شده ومقدار بسیار کمی به RBC ها می رسد.

پیشگیری از حساس شدن مادر نسبت به آنتی ژن D :

* از طریق تزریق آنتی بادی ضد آنتی ژن D ← بهترین زمان برای تزریق: ۲ ساعت تا حداکثر ۷۲ ساعت پس از ورود گلبول های قرمز Rh+ یا RhD^u به مادر Rh- شرایط خاصی که نیاز به تزریق ندارد :

- ✓ اگر مادر Rh- دارای ایزوآگلوتینین های A و B ضد گلبول های قرمز جنین Rh+ باشد می تواند قبل از حساس شدن علیه گلبول های قرمز وارد شده به خون خود ، با استفاده از این ایزوآگلوتینین ها آنها را از بین ببرد و مانع از حساس شدن سیستم ایمنی خود نسبت به آنتی ژن D بشود. مثلاً مادر Rh- با گروه خونی A ، معمولاً جنین Rh+ با گروه خونی B را سالم به دنیا می آورد و نسبت به آنتی ژن های D جنین خود حساس نمی شود.
- ✓ اگر پدر و مادر Rh- باشند ، جنین نیز Rh- است و نیازی به تزریق ندارد.
- ✓ اگر مادر و جنین Rh- باشند ، نیازی به تزریق ندارند.

موارد نیاز به تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی ژن D :

- ✓ مادر باردار Rh- یا RhD^u قبل از زایمان (Antepartum): تزریق در هفته ۲۸ تا ۳۰ حاملگی
- ✓ پس از زایمان (Postpartum) :
- مادر Rh- و نوزاد Rh+
- مادر Rh- و نوزاد D^u +
- مادر D^u + و نوزاد Rh+
- ✓ مادر Rh- یا RhD^u :
- بعد از سقط ناگهانی
- بارداری خارج رحمی
- Hydatiform Mole از هفته ۶ به بعد
- بعد از هر نمونه برداری از مایع آمنیوتیک یا کوریون

✓ بعد از انتقال خون اشتباه Rh+ به افراد Rh- یا RhD^u

موارد منع تزریق ایمونوگلوبولین ضد آنتی ژن D :

۱. افراد دچار نقص تولید IgA
۲. افراد مبتلا به کاهش شدید تعداد پلاکت ها یا سایر بیماری های انعقادی
۳. مثبت بودن نتیجه آزمایش Coomb's مستقیم نوزاد
۴. مثبت بودن نتیجه آزمایش Coomb's غیر مستقیم نوزاد

مکانیسم عمل ایمونوگلوبولین ضد آنتی ژن D :

- ✓ خارج کردن سریع گلبول های قرمز Rh+: اتصال ایمونوگلوبولین ضد آنتی ژن D پس از تزریق به گلبول های قرمز Rh+ ← افسونیزاسیون و تسهیل بیگانه خواری ← از بین بردن گلبول های قرمز Rh+
- ✓ تولید سلول های T مهار کننده اختصاصی ضد آنتی ژن D
- ✓ ممانعت پس خوران (Feedback Inhibition): ایمونوگلوبولین ضد D با فیدبک منفی روی سیستم ایمنی ، مانع از تحریک سیستم ایمنی میزبان علیه D می شود.

آزمایش های لازم قبل از انتقال خون :

- ✓ تعیین گروه خونی ABO و Rh گیرنده و دهنده
 - تعیین با روش مستقیم : با نمونه RBC
 - تایید با روش غیرمستقیم : با نمونه سرم
 - ✓ Major Cross Match : مجاور نمودن نمونه سرم گیرنده خون و RBC اهداکننده
 - ✓ Minor Cross Match : مجاور نمودن RBC گیرنده و سرم اهداکننده
- با انجام آزمایش کراس مچ به ناسازگاری های زیر می توان پی برد:
- ✓ حضور احتمالی آلوانتی بادی های موجود در سرم گیرنده علیه گلبول های قرمز اهداکننده و یا برعکس.
 - ✓ کشف بعضی از اشتباهات در گروه بندی ABO و همچنین اشتباهات نوشتنی در برگه های درخواست خون.

موارد ایجادکننده واکنش ازدیاد حساسیت :

- ✓ تشخیص اشتباه در گروه بندی Rh به خصوص گروه D^u ضعیف.
- ✓ بیماران دچار به نقص انتخابی IgA : به این بیماران باید RBC سه بار شسته شده تزریق کرد.

✓ تفاوت آلوآنتی‌ژن‌های گیرنده و دهنده خون.

* **واکنش های تب زا** : این واکنش ها در اثر سایتوکاین هایی ایجاد می شود که در طول نگهداری خون در بانک خون ، از لکوسیت ها ترشح می شوند . سایتوکاین هایی مانند : اینترلوکین یک – بتا (IL-1 beta) ، اینترلوکین ۶ (IL-6) و فاکتور نکروز دهنده تومور – آلفا (TNF-alpha) .

* **ضایعات حاد ریوی** : گاهی سرم گیرنده خون حاوی آنتی بادی علیه لکوسیت های دهنده خون می باشد ← این آنتی بادی ها به گرانولوسیت ها متصل شده ← کمپلمان را فعال می کنند ← باعث رسوب کمپلکس های آنتی بادی – گرانولوسیت در مویرگ های ریه می شود ← قطعات فعال شده کمپلمان و آنزیم های آزاد شده از گرانولوسیت ها و رادیکال های آزاد در مدت یک تا شش ساعت بعد از انتقال خون ادم ، تب و ضایعات ریوی ایجاد می کنند.

* **آلودگی میکروبی خون تزریق شده** : هپاتیت B و C ، دلتا هپاتیت، سایتومگالوویروس، HIV ، سیفلیس، مالاریا و Epstein-Barr Virus (EBV).

* **بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) بعد از انتقال خون**: در افراد دچار نقص لنفوسیت های T، پس از انتقال خون تازه ، گیرنده دچار تب، بثورات جلدی (Rash)، اسهال، بزرگی طحال، هپاتیت، کم خونی و کاهش وزن می گردد. در مورد این افراد باید خون تازه را اشعه دهند تا لکوسیت های آن از بین بروند.

انواع پیوند :

۱. **Autograft**: پیوند از یک ناحیه بدن به ناحیه ای دیگر از بدن همان شخص. همیشه قبول می شود. رایج ترین این پیوند ، پیوند مویرگ است.
۲. **Isograft**: پیوند بین افراد یک گونه که از نظر ژنتیکی یکسان هستند. مثال ← انتقال بافت پیوندی بین دوقلوهای یکسان. در قدیم به آن Syngraft می گفتند
۳. **Allograft**: پیوند بین افراد یک گونه که از نظر ژنتیکی متفاوت هستند. مثال: پیوند از انسان به انسان. قبلاً به آن Homograft می گفتند.
۴. **Xenograft**: پیوند بین افراد دو گونه مختلف. مثال : پیوند از میمون به انسان. قبلاً به آن Heterograft می گفتند.
۵. پیوند در مناطق ویژه و حفاظت شده * *

* **مناطق در بدن وجود دارند که فاقد جریان خون و لنف می باشند و تغذیه آن ها از طریق انتشار است.** این مناطق عبارتند از: **قرنیه ، غضروف ، اسپرما توژوئید و سیستم عصبی مرکزی** . این مناطق برای سیستم ایمنی میزبان ناشناخته هستند . بنا بر این اگر در اثر ضربه یا عفونت ، آنتی ژن این مناطق وارد جریان خون شوند، علیه آن ها واکنش ایمنی ایجاد شده و سبب بروز بیماری های خود ایمنی می گردد. پیوند الوگرفت قرنیه و غضروف هیچ گاه رد نمی شود.

عوامل مهم در پذیرش یا رد پیوند:

- ✓ درجه اختلاف آلوآنتی ژن های MHC دهنده و گیرنده ← هرچه اختلاف کمتر ، دوام پیوند بیشتر.
- ✓ حساس بودن قبلی میزبان نسبت به آلوآنتی ژن های MHC بافت پیوند شده در اثر :
 - a. انتقال خون و فوآورده های خونی
 - b. پیوند رد شده قبلی
 - c. خانم هایی که سابقه بارداری دارند.
- ✓ مقدار و نوع داروهای مهارکننده سیستم ایمنی دریافتی توسط میزبان.
- ✓ تفاوت قدرت ایمنی زایی در بافت های مختلف: هرچه مقدار و پراکندگی آنتی ژن های MHC در سطح سلول کمتر باشد، قدرت ایمنی زایی آن بافت کمتر ، در نتیجه شانس دوام پیوند بیشتر است. **کبد** کمترین مقدار و **مغز استخوان** بیشترین مقدار این آنتی ژن ها را دارد.

واکنش های مرتبط با پیوند:

- ✓ **واکنش میزبان علیه بافت پیوندی** : پس زدن پیوند اساساً بستگی به فعالیت سلول های NK و T-سایتوتوکسیک دارد که به درون پیوند نفوذ کرده و سبب تخریب سلول های بافت پیوندی می شوند. این سلول ها پس از شناسایی مولکول های MHC کلاس I موجود بر سطح سلول های پیوند شده ، توسط سیستم ایمنی میزبان فعال شده و وارد واکنش می شوند.
 - ✓ **واکنش بافت پیوندی علیه میزبان** : در پیوند هایی مثل مغز استخوان ، بافت پیوند شده از نظر ایمونولوژیک فعال است و قادر است در صورت تفاوت آنتی ژنتیکی با میزبان علیه میزبان واکنش داده و او را از بین ببرد. این واکنش را بیماری پیوند علیه میزبان (Graft versus Host Disease:GVHD) می گویند. در حیوانات آزمایشگاهی به این واکنش Runt Syndrome یا بیماری کاهش وزن می گویند.
- علائم بالینی GVHD در انسان ← تب ، کم خونی ، کاهش وزن ، بثورات جلدی، اسهال ، بزرگ شدن طحال.

نکات مورد سوال در امتحان علوم پایه گذشته

- ۱۵ قدرت ایمنی زایی آنتی ژن D سیستم Rh از بقیه بیشتر می باشد. (سوال ۵۶، شهریور ۸۶)
- ۱۶ اگر خون فردی با Ab های ضد A و B هم‌گلوئینه شود ولی تست Indirect Coomb's حضور Ab های ضد A و B و H را در خون فرد نشان دهد ← فرد دارای گروه خونی O بمی می باشد. (سوال ۵۷، اسفند ۸۶)
- ۱۷ بیماری چند روز پس از پیوند مغز استخوان دچار ناراحتی های گوارشی و راش های پوستی می شود ← علت: بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) است. (سوال ۵۶، شهریور ۸۷)
- ۱۸ بیشترین احتمال اریتروبلاستوز جنینی هنگامیست که جنین Rh+ و مادر Rh- باشد. (سوال ۵۸، شهریور ۸۷)

- ۱۴ احتمال ناسازگاری خونی در اولین حاملگی در سیستم گروه خونی ABO بیشتر می باشد. (سوال ۵۶، اسفند ۸۷)
- ۱۵ از عوامل مهم منع پیوند ، مثبت بودن آزمایش ناسازگاری (کراس مچ گلبول های سفید) می باشد. (سوال ۱۳۰، اسفند ۸۸)
- ۱۶ شخص دارای ژنوتیپ AO ، hh ، Dd بر سطح گلبول های قرمزش آنتی ژن های A و H را دارد. (سوال ۱۱، اسفند ۸۹)
- ۱۷ ژن H در سیستم ABO آنزیم فوکوزیل ترانسفراز را کد می کند. (سوال ۵۸، اسفند ۸۹)

بینایی

بیوشیمی بینایی

۱. تولید ATP در عدی عمدتاً به صورت ← مسیر بی هوازی گلیکولیز
۲. قسمت اعظم گلوکز وارد شده به عدسی ← توسط آنزیم هگزوکیناز ۶ فسفات (یک آنزیم rate - limiting) فسفریله می شود .
۳. گلوکز ۶ فسفات ← وارد چرخه گلیکولیز می شود ← به ازای هر مولکول گلوکز = ۲ مولکول ATP تولید می شود .
۴. چرخه ی گلیکولیز تحت چه شرایطی فعال می شود و چرا ؟ استرس اکسیداتیو • زیرا مسئول بازسازی NADPH است ← از طریق ↑ فعالیت گلوکاتایون ردوکتاز تحت این شرایط اکسیده می شود .
- Disease A : کاتاراکت دیابتی حقیقی :** کاتاراکت Snow flake دو طرفه • در کورتکس عدسی دیابتی های تیپ ۱
- Disease B : گالاکتوزومی کلاسیک :** نقص آنزیم گالاکتوز ۱ فسفات یوریدیل ترانسفراز • نوزادان دچار کاتاراکت دوطرفه می شوند • با حذف لاکتوز از شیر از بین می روند .
۵. وقتی قند به طور قابل توجه ↑ یابد ← مقداری گلوکز از مسیر Polyol متابولیزه می شود ← آلدوردوکتاز قند را به الکل های قندی تبدیل می کند ← این حالت تحت شرایط هیپرگلیسمی آلدوردوکتاز یا هگزوکیناز برای گلوکز یا گالاکتوز مشاهده می شود .
۶. اهمیت مسیر Polyol در ایجاد کاتاراکت قندی (در حیوانات) : حضور سوربیتول در لنز و متعاقباً آب ← فعالیت آلدوردوکتاز منجر به ↑ سوربیتول در لنز می شود ← در شرایط هیپرگلیسمی سوربیتول در سلول های عدسی جمع شده ، منجر به فشار اسمزی می شود ← رفتن آب به عدسی و ضایعه و نهایتاً کاتاراکت
۷. در انسان سطح آلدوردوکتاز پایین تر از مدل های حیوانی ولی سطح Polyol dehydrogenase بالاتر است !
۸. عوامل ایجاد کننده کاتاراکت :
 - ✓ اختلال در متابولیسم گالاکتوز
 - ✓ استرس های اکسیداتیو
 - ✓ قندی شدن Pro ها
۹. اسید های پالمیتیک و استئاریک و التیک به رتینول استریفیه شده تا ← استرهای رتینیل را ایجاد کنند .
۱۰. قسمت اعظم Vit. A ← در سگمان های خارجی شبکه و RPE • Vit. A در سگمان خارجی فوتورسپتورها (ROS) ← ۱۶ سیس رتینال آلدئید ^{به صورت}
۱۱. Vit. A در کبد به چه صورت ذخیره می شود ؟ رتینیل استر
۱۲. رتینول + SRBP (Serum retinal binding proteins) ← به پره آلبومین متصل می شوند ← این کمپلکس (RBP + Prealbumin) با گیرنده های سلول های RPE واکنش می دهند ← خود Vit. A به غشا سلولی می رود .
۱۳. پروسه ی Bleaching : ال ترانس آلدئید (از پیگمان بینایی) ← ال ترانس رتینول تبدیل می شود ← از ROS به RPE منتقل می شود ← در RPE ال ترانس رتینول به ال ترانس رتینیل تبدیل می شود ← توسط آنزیم رتینوئید به ۱۱ سیس رتینول تبدیل می شود .
۱۴. نقش RPE در متابولیسم Vit. A ←
 - ✓ ذخیره رتینیل استر
 - ✓ ایزومریزاسیون استرهای رتینیل آل ترانس به دنبال بازگشت به ROS
۱۵. ۱۱ سیس رتینول به ۱۱ سیس رتینال اکسیده شده ← با Opsin ترکیب شده (ایجاد ردوپسین تازه)
۱۶. عوامل مرتبط با شیوع رتینوپاتی دیابتی ←
 - ✓ ↑ چسبندگی پلاکت ها
 - ✓ ↑ تجمع اریتروسیت ها
 - ✓ اختلال لیپیدهای سرم
 - ✓ اختلال فیبرینولیزیس
 - ✓ سطوح غیرطبیعی هورمون رشد (VEGF)
 - ✓ اختلالات ویسکوزیتی خون و سرم

- ✓ سوال ۳۳ (بهمن ۸۵ , گروه الف) : قسمت اعظم گلوکز وارد شده به عدسی توسط کدام آنزیم زیر فسفریله می شود ؟ ج : هگزوکیناز ← نکته ۲ .
- ✓ سوال ۳۳ (اسفند ۸۵ , گروه ب) : قسمت اعظم ترکیبات Vit. A در ROS به کدام صورت زیر است ؟ ج : ۱۱ سیس رتینال ← نکته ۱۰ .
- ✓ سوال ۳۲ (شهریور ۸۶ , گروه ج) : گالاتوزومی کلاسیک به علت نقص کدام آنزیم است ؟ ج : گالاتوز - ۱ - فسفات اوریدیل ترانسفراز ← نکته ی Disease B
- ✓ سوال ۳۳ (اسفند ۸۶ , گروه ب) : آنزیم rate-limiting در مسیر مصرف گلوکز در عدسی چشم کدام است ؟ ج : هگزوکیناز ← نکته ۲
- ✓ سوال ۳۲ (شهریور ۸۷ , گروه الف) : کدامیک از ایزومرهای Vit. A در ساختمان ردوپسین شرکت دارد ؟ ج : ۱۱ - سیس رتینال ← نکته ی ۱۵
- ✓ سوال ۳۲ (اسفند ۸۷ , گروه A) : آنزیم کلیدی در مسیر Polyol کدام است ؟ ج : آلدودوکتاز ← نکته ی ۶
- ✓ سوال ۳۲ (اسفند ۸۹ , گروه B) : مشابه شهریور ۸۷ - گروه الف است !

تولید مثل

بیوشیمی

کار غدد جنسی ← ساختن سلول های زایا و هورمون های جنسی • کار بیضه : ساخت اسپرماتوزوئید و تستوسترون • کار تخمدان : ساختن تخمک و پروژسترون • اعمال دیگر : آنابولیک اند و در حفظ متابولیسم پوست ، استخوان و عضله شرکت دارد .

هورمون های جنسی مرد :

سه نوع سلول تخصص یافته مسئول اعمال عمده بیضه اند :

1. اسپرما توگونی ← تولید اسپرم
 2. سلول های میان بافتی (لیدیگ) ← ساخت تستوسترون در پاسخ به LH
 3. سلول های سروتولی ← ایجاد محیط مناسب برای تمایز و بلوغ سلول های زایا و شرکت در ساخت غشای پایه لوله های منی ساز .
- ارتباط تنگاتنگ میان تولید سلول های زایا و هورمون های جنسی : LH و FSH هیپوفیزی ، اسپرم سازی را تحریک کرده که این ساخت به محیط مساعدی حاوی غلظت بیشتر تستوسترون نسبت به خون محیطی نیاز دارد ← بنابراین سلول های لیدیگ (تولید تستوسترون) و لوله های منی ساز (تولید اسپرم) مجاورند .

ساخت تستوسترون : آندروژن های بیضه توسط سلول های لیدیگ ساخته می شود . پیش ساز اصلی ← کلسترول

1. کلسترول ← پروگننولون (علاوه بر بیضه در فوق کلیه و تخمدان ها هم با مکانیسم مشابه صورت می گیرد)

2. پروگننولون ← تستوسترون (با 5 فعالیت آنزیمی توسط 3 پروتئین)

1. 3β - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز : 3β -HSD + $\Delta^{5,4}$ ایزومراز

2. 17α - هیدروکسیلاز + C 20,17 لیاز

3. 17β - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز : 17β -HSD

✓ پروتئین های 1 و 3 دارای دو فعالیت آنزیمی اند .

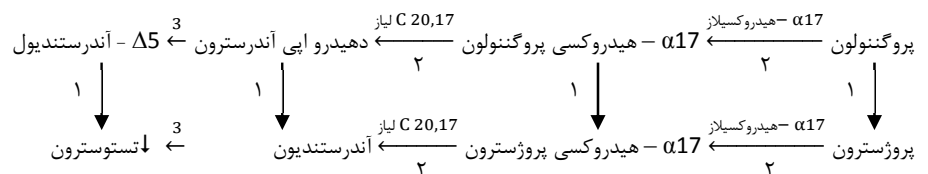
✓ به مسیر پروژسترون هم معروف است .

✓ مسیر فعال در بیضه های انسان : پروگننولون ← تستوسترون
مسیر دهیدرو اپی آندوسترون یا $\Delta 5$

قسمتی از تستوسترون در حلقه A احیا می شود ← دی هیدرو تستوسترون DHT (بخش اعظم تولید آن در بافت های محیطی)

در بیضه ، مقدار کمی E_2 (17β - استرادیول ، دخیل در تنظیم FSH) ساخته می شود . (مقادیر بیشتر E_2 از حلقوی شدن محیطی تستوسترون و آندرستندیون است .)

مسیر ساخت تستوسترون (شماره ها همان پروتئین ها هستند)



ناقل پلاسمایی تستوسترون : نوعی β هماگلوبولین : گلوبولین متصل شونده به هورون جنسی δ HBG یا گلوبولین متصل شونده به تستوسترون - استروژن TEBG ←

✓ در کبد تولید می شود .

✓ ظرفیت آنی محدود است .

✓ اختصاصی به تستوسترون وصل می شود .

✓ 2 قسمتی از هورمون به آلبومین وصل می شود .

* 97-99٪ باند می شود با پروتئین و بخش اندکی آزاد و فعال است .

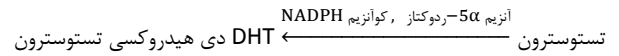
* ممکن است وظیفه اصلی δ HBG محدود کردن غلظت آزاد تستوسترون سرم باشد .

متابولیسم تستوسترون :

1. اکسیداسیون در جایگاه 17 : در بسیاری از بافت ها از جمله کبد • سبب تولید 17-کتو استروئید می شود که غیرفعال است .

۲. احیای ۳ کتون و پیوند دوگانه حلقه A: بازده کمتر دارد • در بافت های هدف .

متابولیت های تستوسترون : مهمترین ← DHT (شکل فعال تستوسترون در پروستات , دستگاه تناسلی خارجی و برخی نواحی پوست • یک دهم تستوسترون پلاسمای مردان بالغ)



5α ردوکتاز :

- نوع I در کبد
 - نوع II در بافت های دستگاه تولید مثل و بافت های محیطی (جهش در آن ← دو جنسی کاذب مرد)
 - ✓ بخش اعظم تولید DHT در بیرون بیضه .
 - ✓ مقدار کمی از تستوسترون حلقوی شده به استرادیول تبدیل می شود (در مغز مهم است)
 - ✓ متابولیت های اصلی ۱۷ - کتواستروئید (آندروسترون و اتیوکولاتولون) ← کتزوگه با گلوکوکورونید و یا سولفات ^{تبدیل به} ترکیبات محلول و قابل دفع
- تنظیم عملکرد بیضه ها :

۱. تنظیم هورمون سازی : ترشح GnRH از هیپوتالاموس ← ترشح LH از هیپوفیز قدامی ← اتصال LH به لیدینگ ← فعال شدن آدنیلیل سیکلاز ← ↑ CAMP داخل سلولی ← ساخت تستوسترون

✓ گیرنده های مشابه بر روی سلول های جسم زرد تخمدانی برای LH .

✓ فیدبک منفی : تستوسترون ترشح GnRH هیپوتالاموس را مهار می کند .

۲. تنظیم اسپرم سازی : با تستوسترون و FSH

FSH از هیپوفیز قدامی ← اتصال به سلول های سروتولی ← ↑ ساخت پروتئین متصل شونده به آندروژن (ABP) (همان SHBG است) ← ترشح ABP به توپول منی ساز (پس : تستوسترون با غلظت زیاد به محل ساخت اسپرماتوزوئید منتقل می شود چون غلظت سرمی آن کافی نیست) ← تولید inhibin (از خانواده TGF-β) توسط سلول سروتولی در اثر FSH و آندروژن ها ← تنظیم ترشح FSH (با فیدبک -) و تنظیم تولید اسپرم و تستوسترون

مکانیزم اثر آندروژن ها : (مشابه مکانیزم اثر استروئیدهای فوق کلیوی : مکانیزم هسته ای) تستوسترون آزاد ^{با انتشار شده تسهیل} ورود به سلول ←

• تستوسترون ← اتصال به گیرنده در سیتوپلاسم ← ورود کمپلکس هورمون - گیرنده به هسته ← اتصال به عنصر پاسخ به آندروژن ← فعال شدن برخی ژن های خاص

← اثرات هورمون توسط عملکرد پروتئین های تولیدی توسط این ژن ها

• مسیر 5α - ردوکتاز ← DHT

✓ بسیاری از سلول های هدف (نه همه !) در سیتوپلاسم خود 5α - ردوکتاز دارند که تستوسترون را به DHT تبدیل می کند . میل گیرنده برای اتصال به DHT بیشتر از تستوسترون است .

✓ کمپلکس DHT - گیرنده نسبت به تستوسترون - گیرنده میل بیشتری برای اتصال به عنصر پاسخ به هورمون دارد .

✓ تستوسترون باعث ↑ رونویسی از ژن ABP شده ← ↑ mRNA کد کننده آن .

✓ آندروژن ها در برخی بافت های هدف سلول ها را به تقسیم و می دارند ← تستوسترون (DHT) با اثر ↑ تر (موجب تقسیم کنترل نشده پروستات ← هیپرپلازی خوش خیم پروستات

پس : بیضه ^{T (تستوسترون), به} پلاسم ^{سلول هدف به} سیتوپلاسم سلول هدف (DHT+R , T+R) ^{ورود به هسته} اتصال به عنصر پاسخ به هورمون ← تولید پروتئین ها .

عمل آندروژن ها : تمایز جنسی , اسپرم سازی , تکامل اندام های ثانویه جنسی , متابولیسم , رفتار مردانه , بلوغ جنسی , تنظیم ژن , تنظیم گنادوتروپین ها , Wolffian duct External Vintazia , Stimulation

بیماری های دستگاه تناسلی مرد :

۱. هیپوگنادیسم : عدم توانایی ساخت تستوسترون ← پیش از بلوغ : عدم ایجاد صفات اولیه • بعد از بلوغ ← پسرقت برخی صفات

a. اولیه : نارسایی بیضه در تولید هورمون

b. ثانویه : اختلال در ترشح گنادوتروپین

۲. اختلال در 5α - ردوکتاز

۳. اختلال گیرنده ها

۴. در برخی تمام موارد قابل اندازه گیری حتی گیرنده ها نرمال اند ولی درجاتی از زن نمایی دارد ← ژنوتیپ XY , وجود بیضه و تولید تستوسترون ولی دستگاه تناسلی خارجی با نمایی زنانه .

ساخت هورمون های زنانه : مشابه هورمون های مردانه

کلسترول ← پروگنولون

← پروژسترون



17α - هیدروکسی پروگنولون ← 17α - هیدروکسی پروژسترون

دهیدرو اپی آندروسترون آندرسندیون

آندرسندیون

آندرسندیون ← تستوسترون ← آروماتاز 17β - استرادیول (E2)
 آروماتاز ← استرون (E1) ← α16 - هیدروکسیلاز
 استریول ← استریول

استروژن از هورمون های اصلی زنانه و در انواع بافت ها ساخته می شود .

استروژن اصلی که در تخمدان ساخته می شود ← 17β - استرادیول • استروژن های دیگر ← استریول (افزایش در حاملگی (منشا جنینی)) و استرون

در سلول های تکا :

- تولید ← تستوسترون با آروماتاز در سلول های گرانولوزا ← استرادیول
- تولید ← آندرسندیون با آروماتاز در سلول های گرانولوزا ← استرون

استروژن از حلقوی شدن آندروژن طی فرآیندی پیچیده با ۳ مرحله هیدروکسیلاسیون وابسته به O₂ و NADPH تولید می شود

✓ مقدار زیادی استروژن از حلقوی شدن محیطی آندروژن ها حاصل می شود .

✓ ۵۰٪ E₂ حاملگی از حلقوی شدن آندروژن هاست .

✓ منبع اصلی استروژن در زنان یائسه ← تبدیل آندرسندیون به استروژن

✓ در بیماری های سیروز کبدی ، هیپرتیروئیدی ، پیری و چاقی ← ↑ فعالیت آروماتاز موجود در سلول های چربی ، کبد ، پوست ← استروژنیزاسیون

ناقلین پلاسمایی : عمدتاً 8HBG برای استروژن ، CBG برای پروژستین . پروتئین های متصل شونده ذخیره ی هورمونی در گردش خون اند و با تغییرات ناگهانی میزان پلاسمایی هورمون مقابله می کنند .

متابولیسم :

- استروژن ها : استریول و استرون

○ در کبد ← استرادیول

○ در کبد ← اضافه شدن گلوکوکرونیید یا سولفات به این هورمون ها

- پروژسترون :

○ در کبد ← چند ترکیب ایجاد می شود .

○ متابولیت اصلی در ادرار ← سدیم پروگناریول ۲۰ - گلوکوکرونیید

(استات ← کلسترول ← پروگنولون ← پروژسترون ← پرگناریول)

فیزیولوژی دستگاه تناسلی زنانه و نقش هورمون ها :

وظایف کلی هورمون های زنانه :

۱. بلوغ سلول های زایا بدوی (PGC)

۲. ایجاد بافت هایی برای کاشت بلاستوسیت

۳. زمان بندی تخمک گذاری

۴. ایجاد محیط مناسب برای حفظ بارداری

۵. اثر در زایمان و شیردهی .

✓ استروژن :

۱. تکامل بافت های دخیل در تولید مثل

۲. تکثیر و تمایز اپیتلیوم واژن

۳. تکثیر اندومتر رحم

۴. هیپرتروفی و طولیل شدن غدد و تکثیر مجاری پستان

✓ استرادیول :

۱. زمینه ساز رشد

۲. اثرات انابولیک

✓ پروژستین ها :

۲. کاهش اثر تکثیری استروژن بر اپیتلیوم واژن

۳. ایجاد حالت ترشخی در اپیتلیوم رحم

۴. تشکیل بخش های آسینوسی غدد پستانی بعد از تحریک ایجاد شده و توسط استروژن ها

۵. کاهش جریان خون عمومی ← کاهش اتلاف گرما (بر خلاف استروژن) ← افزایش دمای بدن به اندازه 0.5°C که نشانه ی تخمک گذاری است .

* پروژستین ها به وجود استروژن قبل از ترشح خود و یا هم زمان با خود نیاز دارند دلیل آن تحریک تولید گیرنده های پروژسترون توسط استروژن است .

* حفاظت هورمون های جنسی در دوران کودکی کم است ← مهار تولید گنادوتروپین در دختران نابالغ (در بلوغ حساسیت به این اثر مهاری کم می شود)

چرخه قاعدگی : تعامل پیچیده ۳ غده درون ریز هیپوتالاموس ، هیپوفیز و تخمدان • به طور متوسط ۲۸ روز • با ۳ مرحله قاعدگی ، فولیکولی ، لوتئال

مرحله قاعدگی : چند روز اول دوره ماهانه • استروژن و پروژسترون ↓ • خونریزی رحمی

مرحله فولیکولی : تحت اثر FSH یک فولیکول خاص رشد کرده ، همزمان $E_2 \uparrow$ می رود ، تا ۲۴ ساعت قبل از به قله رسیدن LH به حداکثر می رسد .

تأثیر بر فولیکول همزمان
FSH رشد ← $E_2 \uparrow$ ← به حداکثر می رسد .
LH Peak 24 ساعت قبل از

افزایش ناگهانی LH در زمان تخمک گذاری به یکی از این دو علت است :

• زیاد شدن E_2 (فیدبک +)

• کاهش E_2 از میزان Max (چون ۲۴ ساعت قبل از LH Peak به حداکثر رسیده و دوباره کاهش می یابد)

✓ تجویز دوز بالای استروژن ← مهار ترشح FSH و LH و مهار اثر GnRH بر هیپوفیز (جلوگیری از باروری)

مرحله لوتئال : سلول های گرانولوزای فولیکول پاره شده لوتئینه شده ← تولید جسم زرد ← تولید پروژسترون و مقداری استرادیول برای مدت کوتاه

✓ LH برای نگهداری جسم زرد لازم است .

✓ اگر تخم لقاح یافته در رحم جای بگیرد ، این عمل LH را hCG (هورمون جفتی بسیار شبیه LH) انجام می دهد .

بارداری و نقش هورمون ها : بلاستوسیت کاشته شده ← تروفوبلاست ایجاد ← جفت (مسئول ارتباط تغذیه ای رویان با گردش خون مادری و ترشح هورمون ها)

گنادوتروپین جفتی انسان : حمایت از جسم زرد برای ترشح پروژسترون تا زمانی که جفت پروژسترون کافی بسازد .

✓ تشخیص در هنگام بارداری ← با استفاده از میزان hCG (در اواسط سه ماهه اول به حداکثر رسیده و به تدریج کاهش می یابد)

پروژستین ها : ۶-۸ هفته اول ← توسط جسم زرد ساخته می شود بعد از آن توسط جفت . در اواخر حاملگی جفت ۴۰-۳۰ برابر جسم زرد پروژسترون می سازد .

استروژن ها : غلظت پلاسمایی استرادیول ، استرون و استریول در طول بارداری به تدریج افزایش می یابد . بیشترین مقدار مربوط به استریول است .

✓ تولید DHEA-S و DHEA در فوق کلیه جنین ← در کبد جنین به صورت مشتقات 16α - هیدروکسی درآمده ← در جفت تبدیل به استریول می شود ← با گردش خون

جفتی به کبد مادر رفته ← کنژوگاسیون با گلوکوکورتیئید ها ← دفع با ادرار

لاکتوژن های جفتی :

✓ جفت لاکتوژن جفتی (PL) (سوماتوتروپین جفتی) می سازد .

✓ با خواص پرولاکتین و هورمون رشد

✓ وظیفه فیزیولوژیک PL معلوم نیست و زنان فاقد آن بارداری طبیعی دارند

عوامل شروع کننده زایمان و تاثیر احتمالی هورمون ها :

✓ ممکن است یکی از عوامل کنترل کننده زمان بارداری هورمون ها باشند .

✓ می تواند بر عهده ی استروژن ها و پروژستین ها و یا کاتکول آمین ها باشد .

✓ اکسی توسین با تحریک انقباضات رحمی در زایمان دخیل است .

✓ با نزدیک شدن به آخر ترم بارداری گیرنده های اکسی توکسین به ۱۰۰ برابر ابتدای بارداری می رسد .

✓ میزان استروژن می تواند باعث افزایش گیرنده های اکسی توکسین شود .

✓ عامل ترشح کننده ی اکسی توکسین ← رفلکس عصبی ناشی از اتساع گردن رحم .

✓ تغییرات هورمونی ناگهانی در مادر و نوزاد همراه زایمان : بعد از خروج میزان پروژسترون و استروژن پلاسمای خون مادر ناگهانی ↓ می یابد .

تولید شیر و هورمون های موثر : ابتدا استروژن ← رشد مجاری ، سپس پروژستین ← تحریک تکثیر آلوئول ها .

بافت غده که در بلوغ تا حدودی رشد کرده و بافت چربی دارد تکامل می یابد .

تمایز کامل غده پستان برای شیردهی توسط هورمون های : پرولاکتین ، گلوکوکورتیکوئید ها ، انسولین ، نوعی پپتید رشد و یک فاکتور ناشناخته سرمی ^{سبب ساختن} ← پروتئین های شیر مثل لاکتوبومین ، لاکتوگلوبولین و کازئین

✓ پروژسترون :

- تمایز آلتول ها • مهار تولید و ترشح شیر در اول بارداری
- کاهش ناگهانی ← باعث می شود بعد از زایمان شیردهی شروع شود .

✓ محرک مکانیکی : مکیدن پستان ← تحریک ترشح پرولاکتین + رهایی اکسی توسین از هیپوفیز خلفی ← تحریک انقباض سلول های میوایی تلیال اطراف مجاری ← بیرون راندن شیر

یانسگی و تغییرات هورمونی : یانسگی ← از دست رفتن کامل استروژن • بین ۴۵-۵۵ سالگی • از دست دادن تمام فولیکول های تخمدان • از دست رفتن ترشح پروژسترون ✓ در بدن منبع دیگری برای ترشح پروژسترون نداریم اما مقادیری استروژن از حلقوی شدن محیطی آندرستندیون ساخته می شود . که برای سرکوب فیدبکی گنادوتروپین

هیپوفیزی کافی نیست ← ↑ FSH و LH

✓ کمبود استروژن ← آتروفی بافت های ثانویه جنسی (واژن و دستگاه ادراری تحتانی) + استنوپروز .

بیماری های دستگاه تناسلی زنان :

۱. هیپوگنادیسم اولیه : تخمدان درگیر است ← ↓ تخمک گذاری و ↓ هورمون ها .
۲. هیپوگنادیسم ثانویه : اختلال در عملکرد گنادوتروپینی هیپوفیز .
۳. سندرم ترنز (دیس ژنری گناری) : ژنوتیپ XO • اختلالات دستگاه تناسلی داخلی و خارجی • تاخیر بلوغ
۴. سندرم تخمدان پلی کیستیک : افزایش تولید آندروژن ها ← پرمویی ، چاقی ، قاعدگی نامنظم و اختلال در بارداری
۵. تومورهای خوش خیم و بدخیم دستگاه : مثل تومورهای سلول های لیدینگ ، آرنیوبلاستوم ، سلول های گرانولوزا ، مول هیداتیدینورم ، کوریکوکارسینوم

نکات بالینی :

✓ آکانتوزیس : هیپرپلازی منتشر و ضخیم شدن لایه خاردار اپیدرم .

✓ آکانتوزیس نیگریگانس : آکانتوز مخملی منتشر توام با پیگمانتاسیون تیره اغلب در زیر بغل

✓ چاقی • بی نظمی قاعدگی • آکانتوزیس نیگریگانس • ↑ تستوسترون و دهیدرو اپی آندرستندیون • فولیکول زیاد در کورتکس تخمدان ← تخمدان پلی کیستیک .

ایمونولوژی

Testis

*تعریف تولرانس: تحمل ایمونولوژیکی نسبت به Ag

*سد خونی-بیضه ای ← تبدیل Testis به یک مکان امن ایمونولوژیک (Immune Privilege Site)

Ag های سطحی اسپرم

- ✓ عمده ترین Ag های آلورژنیک اسپرم: Ag های سیستم سازگاری نسجی و گروه خونی ABO
- ✓ کالترین: عامل تحرک و فعالیت اسپرم
- ✓ N استیل لاکتوزآمین: فاکتور موثر در حرکت زایی
- ✓ FA₁ (Fertilization Ag): عامل اتصال اسپرم به زونا پلوسیدا
- ✓ Cleavage Signal Peptide: پروتئین آغازگر تقسیم سلول تخم و نسخه برداری آن
- ✓ آنزیم های آکروزومال: عامل ادغام غشای اسپرم و تخمک

Testicular Cytokines

۱. اینترلوکین ۱:
 - ✓ محل ترشح: سلول های سرتولی
 - ✓ عملکرد: تحریک همانندسازی DNA در اسپرماتوگونی و افزایش تکثیر سلول های لیدیدگ
۲. اینترلوکین ۲:
 - ✓ عملکرد: - مهار سنتز و ترشح هورمون های آندروژنیک به خصوص تستوسترون توسط سلول های لیدیدگ
 - ✓ افزایش در عفونت های بافتی
۳. اینترلوکین ۶:
 - ✓ محل ترشح: سلول های سرتولی
 - ✓ عملکرد: تنظیم کننده منفی همانندسازی در سلول های زایا
۴. اینترلوکین ۸:
 - ✓ عملکرد: - کموتاکتیک قوی برای نوتروفیل ها
 - ✓ ایجاد لکوسیتواسپرمی: فرآیند حذف و نابودی میکروارگانسیم های موجود در اسپرم و بلع
 - ✓ اسپرماتوزوئیدهای ناهنجار
۵. اینترفرون ها به خصوص اینترفرون آلفا:
 - ✓ محل ترشح: سلول های اسپرماتید اولیه
 - ✓ عملکرد: - فعالیت ضد ویروسی
 - ✓ کنترل تولید استروئیدها توسط سلول های سرتولی و لیدیدگ

Testicular Immune Cells

✓ (Large Granular Lymphocyte)LGL :

- اصلی ترین سلول های صلاحیت دار ایمنی در بافت بیضه هستند.
- تنظیم اسپرماتوژنز
- افزایش این سلول ها باعث کاهش توانایی باروری اسپرم می شود.
- ✓ لنفوسیت های CD₈⁺:
 - عامل ایفاء سد خونی-بیضه ای
 - جلوگیری از تخریب اسپرم ها توسط سیستم ایمنی
 - محافظت بافت در مقابل حمله ویروسی
 - علاوه بر بافت بیضه در نواحی ساب اپیتلیال بافت های اپیدیدیم نیز موجود است.
 - افزایش بار ویروس باعث کاهش فعالیت این سلول ها شده و ایجاد اتوایمیونیتی می کند.
- ✓ ماکروفاژها:
 - تنظیم عملکرد ایمونولوژیک بیضه
 - ماست سل های اطراف عروق خونیزیر کپسولی:

○ در فرآیندهای التهابی نقش دارند.

ویژگی های مایع سمینال

۱- مواد آنتی ژنیک : شامل پروتئین های سطح اسپرم

• پروتئین **Binding** :

○ از دسته لکتین ها می باشد.

○ عملکرد: - شناسایی الیگوساکاریدهای زونا پلوسیدا

○ نقش در تداخل اسپرم و تخمک

• پروتئین **آکروزین** :

○ پروتئاز شبه تریپسین

○ عملکرد : نقش در واکنش آکروزومی

○ نقش در صلاحیت دار شدن (Capacitation)

• پروتئین **کالتترین**

○ عملکرد : جابه جایی Ca^{2+} در طول غشای پلاسمایی اسپرم

۲- آنتی بادی ها :

• اصلی ترین آنتی بادی ← IGA البته IGM و IGG هم به مقدار کم وجود دارند.

• عملکرد **IGA** : حفاظت اسپرم و بافت های سطحی مخاطی

۳- مواد تنظیم کننده سیستم ایمنی :

✓ ترانسفرین ، مس و پروستاگلاندین

۴- عوامل مهار کننده پاسخ های ایمنی:

✓ مهار کننده های غیر اختصاصی که توان توقف وقایع تحریک لنفوسیتی در *In vitro* را دارند.

✓ مهار کننده های غیر اختصاصی که شامل مهار پاسخ به باکتری هایی مثل E-coli و نایسریا گونورئا

تخمدان

• ماکروفاژها ، اصلی ترین جزء ساختاری فضای بینابینی تخمدانی هستند.

• این بافت Immune Privilege نیست.

• اوولاسیون ، یک پدیده التهابی با نقش مرکزی $IL-1\beta$ می باشد.

سایتوکاین های تخمدان

✓ TNF- α : مهار ترشح استروئیدها از سلول های گرانولوزای تخمدانی

✓ $IL-1\beta$: برای سلول های مجزا شده تخمدانی سایتوتوکسیک است و بیان ژن آن وابسته به ترشح گنادوتروپین هاست.

فاکتورهای ایمونولوژیک دخیل در تنظیم حیات در تخمدان

✓ **Intraovarian survival factor** : فاکتورهایی هستند که موجب حیات و رهایی سلول های تخمک می شوند.

• **Epithelial growth factor** و **Insulin-like growth factor** ← مانع فراگمانتاسیون DNA در سلول های فولیکولار می شوند.

• $IL-1\beta$ و استروژن ← حفاظت فولیکول ها

✓ **Intraovarian atretogenic factors** : کمبود این عوامل باعث ناهنجاری در عملکرد تنظیمی شده و افزایش آنها ایجاد آترزی تخمدانی می کند.

• TNF- α و IL-6 ← اثرات ساپرسیو بر رشد و تحریک سلول های گرانولوزا و اووسیت

نظریات علمی در مورد مکانیسم های **Survival** پیوند سمی **آلوگرافت جنین**

۱. رحم از نظر ایمونولوژیک یک جایگاه ویژه است.

۲. آنتی ژن های کلاسک MHC روی تروفوبلاست ها عرضه نمی شود.

۳. جنین توسط یک سد مکانیکی از تقسیم ایمنی مادر جدا نگه داشته می شود که این سد همان پلاستا است.

۴. بنا به مکانیسم های خاص سلولی ، سلول های T فعال شده و آگرسیو مادری دچار آپوپتوز می شوند.

۵. جنین در حال رشد پاسخگویی مادر را کاهش می دهد.

۶. تنظیم ایمنی دقیق در سطح تماس مادر و جنین

ایمونوبیولوژی اندومتر

✓ در فاز اتصالی به جدار اندومتر ، بلاستوسیست با ترشح IL-8 باعث فراخوانی سلول های التهابی به منطقه می شود.

- ✓ ماکروفاژها فاکتور محرک رشد کلنی CSF-1 ترشح کرده و باعث افزایش عرضه مولکول های چسبنده مانند اینتگرین شده ، لانه گزینی را تسهیل می کند.
- ✓ نوتروفیل ها با ترشح کلاژاناز ، متالوپروتئیناز و پلاسمینوژن باعث تغییراتی در اندومتر رحم می شوند.

عوامل مرتبط با تشکیلات بافتی-سلولی جنین

✓ سیتوتروفوبلاست های اکستراویلوس

- دارای حد اکثر غلظت آنتی ژن های MHC پدري-جنینی
- قدرت تهاجم به بافت اندومتريال مادري و برانگیختن پاسخ ایمنی مادر
- تحریک ایجاد واکنش دسیدوا (اندومتر رحم در دوران بارداری)

✓ اندوواسکولار سیتوتروفوبلاست

- تروفوبلاست های مهاجم مستقر در اندومتريوم ، در روز ۱۲ بارداری به سلول های اندوتلیال آرتريول ها حمله کرده ، آنها را حذف می کنند و جایگزین آنها می شوند. به دلیل این تغییر ساختاری جدار آرتريول متسع گشته و به تحریکات وازوموتور مادر پاسخ نمی دهد و توان انقباض عروق حذف می گردد. فشار خون شریانی کاهش یافته و باعث ورود هر چه بیشتر خون مادر ی به محوطه جفتی می شود.

✓ سن سیشیوتروفوبلاست

- تشکیلات چند هسته ای فاقد دیواره در پلاستا می باشد
- حاصل الحاق سلول های سیتوتروفوبلاست است
- فاقد توانایی میتوز
- دارای نقش دیالیز بیولوژیک: کنترل ورود و خروج مولکول های مادر به جنین
- دارای مجاری متعدد پینوسیتیک : برای انتقال مواد غذایی

✓ سلول های Hauf Bauer

- سلول های شبه ماکروفاژ
- مستقر در فضای جنینی پلاستا و ویلوس های کوریونیک
- عملکرد: حفظ تعادل دینامیک در ویلوس های جنینی ، توان فاگوسیتیک بالا و توسعه و گسترش پلاستا

✓ تشکیلات لنفاوی و اجزای سلولی مادری

- CD56⁺ و LGL-1 : دارای مارکرهای LGL-1 یا 3rd population of lymph (Large Granular Lymph)
- عملکرد :

- وقایع ایمونولوژیک سیکل استرس
- به عنوان Uterine NK cells نقش مهمی در باروری دارند.
- نقش مهاری و تنظیم کنندگی برای تروفوبلاست مهاجم دارد.
- با ترشح Extracellular matrix زمینه را برای تهاجم تروفوبلاست ها فراهم می کند.
- توان بالا برای تداخل با آنتی ژن های غیر کلاسیک MHC گروه IB
- ترشح TGF-β ← مهار پاسخ های ایمنی مخرب مادر علیه آنتی ژن های جنین

آنتی ژن های جنینی - پدري عامل فراخوانی این سلول ها می باشند:

۱. انفوسیت های T مادری : از نوع T_{H2} هستند.
 - ✓ تولید سایتوکاین های IL-4 ، IL-6 و IL-10
۲. لنفوسیت های B : آلوآنتی بادی های مادری علیه آنتی ژن های جنینی هستند.
 - ✓ تولید آنتی بادی عمدتاً از کلاس IgG
۳. لنفوسیت های T_Hγ⁺ : سلول های غیر آدپتیو ایمنی هستند.
 - ✓ شناسایی پروتئین های شوک حرارتی حاصل روند تهاجمی تروفوبلاست ها و کنترل این روند
 - ✓ دارای عملکرد غیراختصاصی سایتوتوکسیک هستند.
۴. ماکروفاژهای دسیدوایی : سلول های غیر آدپتیو ایمنی هستند .
 - ✓ دارای خاصیت فاگوسیتیک
 - ✓ نقش مهمی در برقراری و تنظیم اجزای بافتی سیکل استرس
 - ✓ نقش پاکسازی و باکتریوسیدال در اندومتر بارور

سایرسلول های مادری

۱. نوتروفیل ها : قبل از لانه گزینی در محل اتصال بلاستوسیست به اندومتر تعدادش افزایش میابد.

✓ کمک به روند و پیشبرد زایمان

۲. ماست سل های رحمی :

✓ کمک به حفظ تونوس رحم

آنتی ژن های جنینی موثر در طول بارداری

• آنتی ژن های غیر کلاسیک سیستم سازگاری نسجی:

✓ اصلی ترین جمعیت در عرضه آنتی ژن های MHC ، تروفوبلاست های اکستراوپلوس می باشند.

✓ در حالت عادی در سطح سلول های بالغ وبافتی در بدن وجود ندارند.

✓ اصلی ترین این آنتی ژن ها فرآورده های لکوس (HLA-G(Gestation), HLA-E(Embryonic), HLA-F(Fetal) می باشند.

• آنتی ژن های مینور سیستم سازگاری نسجی:

✓ این آنتی ژن ها را با عنوان Trophoblastic Lymphocytic cross-reactive Ag یا TLX-Ag معرفی می نمایند.

✓ در سطح سلول های انفوئیدی و تروفوبلاستها وجود دارند.

✓ به عنوان آلوآنتی ژن قوی نیز معرفی می شوند که در صورت نبود آنها عارضه Early Fetal Loss ایجاد می شود.

✓ دارای مارکر های زیر می باشند:

○ CD59 ← تنظیم کننده مجموعه تهاجمی سیستم کمپلمان با جلوگیری از عملکرد سیتولیتیک (Membrane Attack Complement) MAC

○ CD46 و CD55 ← کنترل C₃ convertase

سایر آنتی ژن های جنینی

✓ R80k ← یک آنتی ژن ۸۰ کیلودالتونی که در سقط های مکرر اهمیت دارد.

✓ Annexin ← این پروتئین در حضور کلسیم به فسفولیپید متصل می شود و خاصیت ضد انعقادی دارد. ← سندروم آنتی فسفولیپید آنتی بادی : ساختارهای عملکردی

Annexin توسط IgG پوشیده شده و انعقاد خون شدت میابد. میتلایان به این بیماری در طول بارداری با وقایعی مثل سقط مکرر ، زایمان زودرس و یا تولد

نوزادان مبتلا به Complete Congenital Heart Block روبرو هستند.

پاسخ های ایمنی در مقابل آلوآنتی ژن های جنینی - پدری

۱. ایمونوتوفیسیم : تولید آنتی بادی و فعالیت ایمنی همورال در بدن مادر علیه جنین

۲. ایمونودیسترفیسیم : پس از حمله آنتی بادی های مادری به جفت و ورود آنها به بدن جنین سیستم ایمنی مادر با تولید سایتوکاین های تنظیمی (regulator) و سلول

های تنظیمی مانند LGL/NK جنین را از صدمات ایمونوپاتولوژیک امن نگه می دارد.

*** عدم وجود ناسازگاری در MHC به خصوص در زوج هایی که به دنبال ازدواج فامیلی هستند، منجر به عدم تحریک سیستم ایمنی مادر می گردد و باعث فقدان فاکتورهای

رشد شده و عوارضی مانند Intrauterine Growth Retardation را به وجود می آورد.

*** از طرف دیگر افزایش مارکرهای آلوژنیک مانند MHC کلاس I و II و شدت پلی مورفیسیم باعث بروز رد پیوند و مکانیسم های تخریبی جفت و جنین به صورت سقط های مکرر

(Recurrent Spontaneous Abortion) می شود.

نکات مورد سوال در امتحانات علوم پایه گذشته

⌘ TGF-β و IL-10 باعث تضعیف پاسخ های ایمنی می شوند.(سوال ۸۸ - مرداد۸۸)

⌘ اصلی ترین ایمونوگلوبولین موجود در سطوح ترشحات مجاری تناسلی IgA می باشد.(سوال ۸۸ - شهریور ۸۷)

⌘ اصلی ترین سلول در تداوم مراحل لانه گزینی جنین در اندومتر مادر، ماکروفاژها هستند. (سوال ۸۸ - شهریور ۸۶)

⌘ فراوان ترین میزان HLA-G در سطح سیتوتروفوبلاست های ثابت دیواره ای است. (سوال ۸۷ - اسفند ۸۵)

غدد

ایمونولوژی

مهمترین دلایل برای تداخل دو سیستم :

۱. عصب گیری مستقیم سمپاتیک توسط اکثر بافت های لنفوای (عروق خونی • لنفوسیتی)
۲. حضور سیتوکاین ها (هورمون های سیستم ایمنی) در بافت های اندوکراین .
۳. ارتباط اختلالات خود ایمن با سیستم های اندوکرینی .
۴. بروز هرگونه ناهنجاری های اندوکراین منجر به وقایع التهابی و ایمونوپاتولوژیک خود ایمن می شود .
۵. حضور فراوان لنفوسیت ها در اختلالات اندوکراین .
۶. دخالت لنفوسیت ها و ماکروفاژ ها در مسیر HAX .
۷. سرکوب سیستم ایمنی در جریان استرس

چگونگی دخالت اعضای دو سیستم ایمن و اندوکراین در وقایع التهابی :

- در پاسخ به عفونت ، لنفوسیت ها ^{۱۶} ACTH می سازند .
 - اثر هورمون های استروئیدی ، استرس هورمون ها ، اندورفین و انکفالین در :
 - افزایش تولید Ab و تحریک عملکرد TH_2
 - مهار ایمنی سلولی و سرکوب TH_1
 - اثر سیتوکاین های ایمنی (IL1 , IL6) به عنوان تنظیم کننده ی اندوکراین .
 - اثر سیتوکاین های ایمنی (IL1 , IL6) بر هیپوتالاموس و تولید CRH^{17}
- متقابلاً ، اثر هورمون های اندوکراین بر سیستم ایمنی :
- کورتیکواستروئید ها بر RES و جمعیت ماکروفاژی اثر می کنند .
 - مهمترین سایتوکاین تنظیمی ($TGF-\beta$) توسط ماکروفاژ افزایش می یابد .
 - ایمنی سلولی توسط کورتیکواستروئید ها مهار می گردد .
 - استروژن ← مهار CMI • پروژسترون ← مهار تولید Ab • تستوسترون ← مهار ایمنی سلولی و تولید Ab ، بر عملکرد لنفوسیت ها اثر مهاری دارند .

عملکرد وسیع گیرنده هورمون ها بر روی لنفوسیت ها :

- نوروترانس میترها
- نوروپپتید ها ← اثر قوی بر سیستم ماکروفاژی ← CGRP
- کاتکولامین ها
- اندورفین
- SP , GIH , VIP ←
- اثر بر تولید $TGF-\beta$
- اثر قوی بر ترانسفورماسیون لنفوسیت ها (حتی سیستمیک)
- نتیجه اینکه : در صورت تولید این عوامل سیستم ایمنی نیز هوشیار می گردد .

دخالت فاکتورهای ایمونولوژیک در تنظیم HPAT ←

- تولید GIF^{18} توسط لنفوسیت ها ← اثر بر هیپوفیز ← تولید ACTH ← اثر بر قشر آدرنال ← تولید گلوکوکورتیکوئید ها
- عملکرد مشابه IL1 با GIF ← اثر مستقیم روی هیپوفیز
- اثر IL1 بر هیپوتالاموس ← تولید CRH ← اثر بر هیپوفیز ← تولید ACTH
- حاصل راه اندازی محورهای فوق تولید گلوکوکورتیکوئیدهاست .

^{۱۶} Adrenocortical Hormone

^{۱۷} Corticotropin Releasing Hormone

^{۱۸} Glucocorticoid Increasing Factor

- عملکرد گلوکوکورتیکوئید ها پاسخ ایمنی را کنترل و مهار می کنند .
- جالب است : لنفوسیت ها CRH و PRL نیز تولید می کنند .

اعمال مهم IL6 , IL1 (قوی ترین واسطه ی ایمنوناندوکرینولوژیک)

- اثر IL1 و IL6 روی تولید اندورفین و انکفالین
- سلول های مغز در پاسخ به التهاب IL1 و IL6 می سازند .
- درد و فشار نوروپاتیک سبب تولید IL1 و IL6 توسط سلول های مغزی می شود .
- سلول های میکروگلیال اصلی ترین سلول های تولید کننده ی IL1 و IL6 می باشند .
- IL1 و IL6 در موضع درد ایمنی را تقویت می کنند . (کنترل عفونت احتمالی)

لکوترین ها و تحریک سیستم اندوکرین :

- متابولیت های آراشیدونیک اسید به نام هورمون های لوکال نام گذاری شدند :

اعمال اصلی آن ها :

- عملکرد لوتئولیتیک
- تنظیم پاسخ هیپوفیزی به هورمون های هیپوتالاموسی
- تقلید اثرات TSH
- رقابت با ACTH
- لکوترین ها یک سیستم سریع هورمونی را راه می اندازند و نیاز به تشکیلات اندوکرینی را حذف می کنند .
- رفتاری شبیه کاتکولامین ها و گلوکاگن دارند .
- قدرت آنتی لیپولیتیک سریع دارد .
- نقش در تنظیم اسید های چرب آزاد

عملکرد لوکال لکوترین ها در موضع التهاب بر سلول های پوششی :

- بروز التهاب در بافت گوارشی
- تولید لکوترین ها از سلول های ایمنی موضع التهاب
- تحریک سلول های اپی تلیالی روده ای
- تولید TSH توسط سلول های اپی تلیالی روده
- تولید هورمون های تیروئیدی
- افزایش ایمنی توسط ماکروفاژها و لنفوسیت ها

فیزیولوژی

جلسه اول

کلیات

تعریف هورمون: ماده ای که توسط غده اندوکراین آزاد می شود و از طریق خون به دیگر بافت ها انتقال می یابد. هورمون ها انکتورهای آلوستریک هستند که در اثر اتصال به گیرنده پروتئینی موجب تغییر شکل آن می شوند.

گیرنده ←

- هورمون ها را از میلیون ها مولکول دیگر که در معرض آن هستند تشخیص می دهد.
- اطلاعات را به داخل سلول انتقال می دهد.
- توجه: غلظت هورمون ها در مایع خارج سلولی بسیار کم و در محدود 10^{-15} - 10^{-9} است و گیرنده ها به دقت (تایپ مجدد) قادر به افتراق آن ها هستند.

دیگر اعمال هورمون ها ←

- **تأثیرات پاراکرین:** مثال: آزاد شدن سوماتواستاتین توسط سلول های دلتای پانکراس و منع ترشح انسولین از سلول های β و گلوکاگون از سلول های α
- **تأثیرات اتوکراین:** مثال ←
 - انسولین آزاد شده توسط سلول های β ی پانکراس آزاد شدن خود را منع می نماید.
 - سوماتواستاتین آزاد شدن خود را از سلول های D منع می کند.
 - سلول های سرطانی که محصولات انکوژنی متنوع سنتز می نمایند از طریق تأثیرات اتوکراینی به روی خود تأثیر گذاشته و باعث تحریک تقسیم سلولی و افزایش رشد عمومی سرطان می شوند.

نکاتی در ارتباط با هورمون ها:

۱. اگر سول های اندوکراینی مختلف در یک غده حضور داشته باشند ← ^{آنگاه} یک غده منفرد می تواند چندین هورمون ترشح کند.
۲. یک هورمون ویژه ممکن است توسط بیش از یک نوع غده اندوکراین آزاد شود. مثال: سوماتواستاتین ترشح می شود از ۱. پانکراس و ۲. مجرای دستگاه گوارش
۳. هر سلول می تواند تحت تأثیر چندین نوع هورمون قرار گیرد.
۴. هر هورمون می تواند بر چندین سلول متفاوت اثر نماید.
۵. هورمون ها می توانند اثرات متفاوتی را در یک سلول یا سلول های مختلف اعمال نمایند.

* **تعریف سلول های هدف:** هر سلولی که هورمون (لیگاند) به گیرنده اش اتصال نماید حتی اگر پاسخ شیمیایی یا فیزیولوژیک آن هنوز مشخص نشده باشد.

عوامل موثر بر غلظت هورمون در سلول هدف:

۱. سرعت ساخت و ترشح هورمون ها
۲. نزدیکی سلول هدف به منبع هورمون
۳. ثابت تفکیک هورمون از ناقل پلاسمایی
۴. تبدیل شکل های غیرفعال یا نیمه فعال هورمون به شکل فعال
۵. سرعت پاکسازی از پلاسما از طریق: سایر بافت ها، متابولیسم، دفع

عوامل موثر بر پاسخ سلول هدف:

۱. مقدار فعالیت نسبی و وضعیت اشغال گیرنده ها.
۲. متابولیسم (فعال و غیر فعال شدن) در سلول هدف.
۳. وجود سایر عوامل لازم برای پاسخ سلول به هورمون
۴. تنظیم مثبت یا منفی گیرنده در تعامل با هورمون
۵. حساسیت زدایی سلول، از جمله تنظیم منفی گیرنده

توجه! ←

✓ گیرنده این هورمون ها دارای هفت ناحیه بین غشایی هستند:

- ACTH
- کاتی کول آمین ها
- گلوکاگون
- PTH
- پروستاگلاندین ها

✓ گیرنده این هورمون ها دارای یک یا ۲ ناحیه بین غشایی هستند :

- انسولین
- هورمون رشد
- سیتوکاین ها

✓ گیرنده این هورمون ها دارای یک زنجیره پلی پپتیدی هستند :

- ANP
- LDL

هورمون های پلی پپتیدی - پروتئینی . کاتیکول آمین ها ← به گیرنده واقع در غشای پلاسمایی متصل می شوند و باعث ایجاد پیامی می شوند که اعمال مختلف داخل سلولی را اغلب با تغییر فعالیت ۱ (تایپ مجدد) آنزیم تنظیم می کند .

هورمون های استروئیدی - تیروئیدی ← با گیرنده های داخل سلولی واکنش می دهند و این گیرنده ها چندین حوزه عملکردی دارند ←

۱. یکی به هورمون متصل می شود .
۲. دومی به مناطق خاصی از DNA می چسبید .
۳. سومی در واکنش با پروتئین های کمک تنظیمی دخالت می کند که منجر به فعال شدن یا مهار شدن نسخه برداری می شود .
۴. چهارمی ممکن است متصل به تمرلوی (تایپ مجدد) از پروتئین هایی شود که در ترابری داخل سلومی گیرنده موثر هستند .

ساختمان شیمیایی هورمون ها :

هورمون های مشتق از کلسترول	هورمون های مشتق از اسید آمینه تیروزین	هورمون های پلی پپتیدی	هورمون های پروتئینی (با ساختار $\alpha \cdot \alpha\beta$ ← زنجیره مشترک و β ← زنجیره انحصاری)
۱. گلوکوکورتیکوئید ها	۱. کاتی کول آمین ها	۱. TRH	۱. FSH
۲. میزالوکورتیکوئید ها	۲. تترایدوتیروزین T_4	۲. ACTH	۲. LH
۳. استروژن	۳. تری یدو تیروزین T_3	۳. PTH	۳. TSH
۴. پروژسترون		۴. GH	۴. hCG
۵. $1,25 (OH) 2D_3$			

دسته بندی هورمون ها :

گروه	گروه I	گروه II
انواع	استروئید ها رتنیو یسر ها (تایپ مجدد) یدوتیرونیها کلستریول	پلی پپتید ها پروتئین ها گلی کو پروتئین ها کاتیکول آمین ها
حلالیت	لیپونیل	هیدرونیل
پروتئین ناقل	دارد	ندارد ← عمر پلاسمایی آن ها کوتاه است .
گیرنده	داخل سلولی ← هسته یا سیتوپلاسم	غشای پلاسمایی
واسطه	کمپلکس گیرنده - هورمون	cAMP - cGMP - Ca^{2+} - آبشارهای کیناز - فسفوانیزوتدها

توضیحات بیشتری در رابطه با گروه I :

۱. چون لیپونیل هستند در غشای پلاسمایی تمام سلول ها نفوذ می کنند ولی فقط با گیرنده اختصاصی خود در سلول هدف باند می شوند .
۲. گیرنده آن ها یا در سیتوپلاسم است یا در هسته سلول می باشد .
۳. کمپلکس گیرنده - هورمون ابتدا باید فعال شود .
۴. فعال شدن کمپلکس هورمون گیرنده حداقل با ۲ مکانیسم صورت می گیرد .

مکانیسم ۱	مکانیسم ۲
هورمون با گیرنده خود در سیتوپلاسم سلول هدف مواجه می شود . اتصال هورمون به	هورمون پس از ورود به سیتوپلاسم مستقیما به هسته می رود .

گیرنده سبب جدایی گیرنده از پروتئین شوک حرارتی hsp9 می شود. گیرنده اکنون فعال شده به هسته می رود و به توالی خاصی از DNA به نام عنصر پاسخ به هورمون متصل می شود.

گیرنده مربوطه قبلاً به عنصر پاسخ به هورمون (HRE) چسبیده است و رونویسی از ژن را تغییر می دهد.

✓ مثال هورمون هایی که از مکانیسم ۱ پیروی می کنند. که گیرنده اشان به hsp متصل است و در سیتوپلاسم است :

۱. گلوکوکورتیکوئیدها ۲. میزالوکورتیکوئیدها ۳. آندروژن ۴. پروژسترون

✓ مثال هورمون هایی که از مکانیسم ۲ پیروی می کنند :

۱. تیروئید ۲. رتینویک اسید ۳. ویتامین D ← گیرنده در هسته و بدون اتصال به hsp
۴. استروژن ← گیرنده در هسته و با اتصال به hsp

توضیحات بیشتر در رابطه با گروه II ←

۱. هیدروفیل (محل در آب) هستند.
۲. پروتئین ناقل ندارند ← عمر پلاسمایی آن ها کوتاه است.
۳. گیرنده اشان در سطح غشای سلول است.
۴. پیک های ثانویه را فعال می کنند.
۵. بسیاری از هورمون های گروه II به گیرنده های متصل می شوند که جفت با G پروتئین هستند. این گیرنده ها معمولاً ۷ ناحیه هیدروفوب گذرا از غشای پلاسمایی دارند.

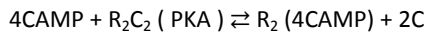
✓ توضیحاتی در رابطه با پیک های ثانویه فعال شده توسط اتصال هورمون های گروه II با گیرنده :

(۱) CAMP : هورمون های مختلفی می توانند CAMP را توسط آدنیلیل سیکلاز فعال (S) یا مهار (i) نمایند.

* CAMP در سلول های پروکاریوتی به پروتئین خاصی به نام پروتئین تنظیم کاتابولینی CRP متصل می شود. CRP با اتصال مستقیم به DNA بر بیان ژن اثر می کند.

* CAMP در سلول های یوکاریوتی به پروتئین کیناز A (PKA) متصل می شود. PKA هترومری متشکل از ۲ زیر واحد تنظیمی R و ۲ زیر واحد کاتالیزی C است. $PKA = R_2C_2$

* کمپلکس R_2C_2 فعالیت آنزیمی ندارد ولی اتصال CAMP به آن ها موجب جدایی R از C می شود و در نتیجه C فعال می شود که واکنش آن به این ترتیب است :



* زیر واحد C فعال شده فسفات (تایپ مجدد) γ (گاما)

خلاصه عملکرد غده هیپوتالاموس و هیپوفیز

هیپوتالاموس :

ورودی ها به هیپوتالاموس: مرکز بینایی، خواب و بیداری، تالاموس، reticular activating substance و سیستم لیمبیک : habenula , hippocampus , olfactory . Neocortex bull , amygdale

هسته های هیپوتالاموس که در ترشح دخالت دارند: paraventricular , supraoptic , arcuate

هورمون های تحریکی هیپوتالاموس : TRH , CRH , GnRH, GHRH

ترشح پالسی دارند و تحت تأثیر سیکل circadian, همگی ساختار پپتیدی دارند. همگی از سلول های عصبی به عنوان هورمون به tuber cinereum می ریزند. هر سلول مسئول سنتز تنها یک هورمون پپتیدی است.

هورمون های مهار کننده هیپوتالاموس : PTH : دوپامین Prolactin – Inhibiting factor/peptid , Growth Hormone –Inhibiting Hormone GHIH , Somatostatin = SS

هیپوفیز : pituitary gland

فرآیند پالسی ترشح شدن هورمون ها: اگر گیرنده هورمون ها دائماً در معرض هورمون قرار گیرند، نسبت به هورمون، desensitized شده و دیگر به آن پاسخ نمی دهند به این فرآیند downregulate می گویند و برعکس آن upregulate است.

مسیر هورمون ها به هیپوفیز قدامی: آکسون سلول های هیپوتالاموسی ← شبکه ی اولیه خونی primary plexus در ناحیه median eminence ← long portal vein و در آخر هیپوفیز قدامی

مسیر هورمون ها به هیپوفیز خلفی: آکسون نوروں های هیپوتالاموس ← هیپوفیز خلفی ← شبکه خونی inferior hypophyseal artery ← گردش خون سیستمیک هیپوفیز خلفی تنها محل ذخیره هورمون هاست.

هورمون های هیپوفیز قدامی :

✓ پروتئینی : PRL , GH , ACTH

✓ گلیکوپروتئینی : LH, FSH , TSH

هورمون های هیپوفیز خلفی: آکسی توسین و ADH

corticotrophin releas hormone : CRH

عملکرد : تحریک ترشح ACTH از هیپوفیز قدامی که سبب ←

- ✓ افزایش فعالیت سیستم عصبی
- ✓ افزایش فشار خون و Central arousal
- ✓ کاهش تغذیه و رشد
- ✓ تنظیم بتا- اندورفین و اثرات آنالژژیک
- ✓ در سلول های ایمنی: آزادسازی سیتوکاین ها
- ✓ مهار:

○ فعالیت های تولید مثل

○ ساخت GnRH

○ رفتارهای جنسی

۲ تا ۴ ساعت قبل از بیدار شدن حداکثر و قبل و بعد از خواب میزان ترشح کاهش (شبه افزایش و کاهش کورتیزول)

عوامل تحریکی :

- ✓ استرس فیزیکی (هیجانی و ورزش)
- ✓ کاهش قند خون hypoglycemia
- ✓ هایپوکسی
- ✓ هایپوتروفی
- ✓ ناکافی بودن کورتیزول

عوامل مهارنده : فیدبک منفی توسط افزایش غلظت ACTH و کورتیزول

نکته: ADH موجب آزادسازی CRH می شود و در هنگام استرس اثرات CRH را تقویت می کند.

رسپتورهای CRH در سرتاسر نخاع و مغز وجود دارند.

نقصان در ترشح CRH به ترشحات ریتمیک ACTH و همچنین پاسخ دهی آن به هنگام استرس صدمه می زند.

ACTH:

عملکرد: تمام عملکرد هایی که در CRH شرح داده شد

رشد کورتکس غدد آدرنال (نبود باعث آتروفی قشر می شود) و ترشح هورمون های استروئیدی

ساخت و ترشح از هفته ۱۰ تا ۱۲ بارداری توسط سلول های کورتیکوتروپ و قبل از توسعه قشر آدرنال

ترشح سیتوکاین ها از لنفوسیت ها

عوامل تحریکی:

✓ ترشح ریتمیک توسط ریتم Circadian

✓ استرس فیزیکی و هیجانی محرک قوی ترشح ACTH

✓ ADH (واژوپرسین)

عوامل مهارى: فیدبک منفی از طریق افزایش گلوکوکورتیکوئیدها

نکته: ACTH توسط و سیکل های خواب و بیداری نیز تنظیم می شود. ریتم شبانه روزی ACTH در مواقع هوشیاری و در افراد کور و یا افرادی که در تماس دائمی با نور یا تاریکی هستند به وجود نمی آید.

رسپتور ACTH غشایی است و با افزایش CAMP فعالیت خود را اعمال می کند.

Prepropiomelanocortin هورمون نیست از هیپوفیز قدامی ترشح می شود و پیش ساز هورمون های:

ACTH و اپیوئیدهای داخلی مثل، انکفالین، بتا اندورفین و بتالیپوتروپین و MSH (Melanocyte stimulating Hormon) به علت وجود MSH sequence در مولکول

ACTH، هورمون ACTH موجب افزایش پیگمانتاسیون پوست نیز می شود.

thyrotropin – Releasing Horman : TRH

عملکرد: ترشح TSH از هیپوفیز قدامی

محرک غیر اختصاصی پرولاکتین

عوامل تحریکی: گرسنگی، سرما، اضطراب که موجب افزایش TSH و افزایش هورمون های تیروئیدی و در آخر افزایش دما شده که خود باعث کاهش TRH می شود، متابولیسم

عوامل مهارى: گرما، افزایش هورمون های تیروئیدی

گیرنده غشایی دارد و پیامبر ثانویه آن کلسیم است.

در صورت قطع رابطه هیپوتالاموس، مقدار TSH هر روز کاهش می یابد ولی به صفر نمی رسد.

TSH : ترشح از سلول های تیروتروف هیپوفیز قدامی Thyroid-Simulating Hormone

عملکرد: محرک ترشح T_3 , T_4 از فولیکول های تیروئیدی.

مهار توسط فیدبک منفی افزایش غلظت T_3 , T_4 در خون، سرما و سیکل های خواب و بیداری هم اثر تنظیمی دارند.

گیرنده غشایی دارد و پروتئین کیناز A , PKA پیامبر ثانویه آن محسوب می شود. محرک روی تمام مراحل ساخت هورمون های تیروئیدی

در صورت بلوک رابطه ی هیپوفیز و تیروئید (بلوک TSH) ترشحات تیروئید کاهش می یابد ولی به صفر نمی رسد.

هورمون های تیروئیدی روی TSH , TRH اثر مهارى دارند.

GnRH

عملکرد: ترشح گنادوتروپین ها از هیپوفیز قدامی

عوامل مهارى: پرولاکتین، استرس (از طریق افزایش CRH) و اپیوئیدها و سوماتوستاتین، دوپامین

عوامل تحریکی: بلوغ، پاسخ های سرتونریکی و نورآدرنریکی

از: preoptic N, arcuate N هیپوتالاموس ترشح می شود.

تحت تأثیر چرخه روشنایی و تاریکی است.

FSH, LH گونادوتروپین ها :

عملکرد :

- ✓ آزاد سازی هورمون های استروئیدی گنادها (استروژن ، پروژسترون، تستوسترون)
- ✓ گامتوزن و استروئیدوزن و تنظیم کننده رشد

عوامل مهاری :

- ✓ استرادیول و تستوسترون (مهمترین عوامل فیدبکی) کاهش پاسخ گنادها به GnRH
- ✓ ملاتونین (ولی خود ملاتونین توسط روشنایی مهار و در تاریکی تحریک می شود).
- ✓ استرس با افزایش CRH موجب مهار GnRH و اعمال تولیدمثلی و محوسیکل ماهانه یا تولید اسپرم می شود.

ترشح در هفته ۱۰ تا ۱۲ دوران جنینی.

تنظیم ترشح به صورت پالسی، پرئودیک، شبانه روزی، سیکلی و یا life stage و جنسیت است

ملاتونین واسطه تغییرات فصلی ترشح گنادوتروپین ها

LH در بچگی ترشح پالسی ندارد ولی با نزدیکی بلوغ پالس های LH ظاهر شده و افزایش می یابد. این پالس ها در ابتدا شب ها ظاهر می شود در خلال شروع مراحل بلوغ سپس پس

از یکی دو سال این الگو ناپدید می شود و پس از کامل شدن بلوغ پالس های LH شکل با ثبات تری به خود می گیرد. ترشح LH در خانم ها به صورت تغییرات ماهانه است.

البته در خانم ها یک پروسه فیدبک مثبت داریم. LH باعث افزایش استروژن می شود و استروژن نیز باعث افزایش LH و این روند تا غلظت خاصی از LH ادامه دارد.

گنادها در خانم ها پس از یائسگی و در آقایان تدریجی غیر فعال می شوند. LH و FSH افزایش می یابد.

FSH: پالس های ۳ ساعته، تحریک تولید گامت (تخمک یا اسپرم)، قبل از سن بلوغ در بدن تولید نمی شود.

تولید به موازات growth horman و آندوزن ها افزایش می یابد.

LH : زنان : بلوغ تخمدان ها و رشد فولیکول ها و تخمک گذاری، سنتز و ترشح استروژن و پروژسترون

مردان: اثر روی سلول های interstitial بیضه و ترشح تستوسترون

GHRH : (Growth Hormone- Releasing Hormone)

عملکرد :

- ✓ افزایش ترشح GH از سلول های سوماتوتروپ (اسیدوفیل) هیپوفیز قدامی
- ✓ تحریک ترشح سوماتوستاتین و GHIH

عوامل تحریکی : استرس و گرسنگی و ورزش و کاهش قند خون

عوامل مهاری : سوماتوستاتین و GHIH

GH هورمون رشد (Growth hormone) :

دوید دی سولفید دارد

ژن سازنده در گروه ژن های سازنده پرولاکتین و لاکتوزن

GH در گردش خون به پروتئین پلاسمایی باند می شود (نیمه عمر ۲۰ دقیقه)

یک هورمون آنابولیک است.

عملکرد :

- ✓ رشد پس از تولد (رشد طولی) در نبود آن رشد انسان متوقف می شود.
- ✓ غضروف سازی (تمایز پری کندروسیت ها به کندروسیت و پرولیفراسیون و هیپرتروفی کندروسیت ها) تقویت پروتئین سازی با تحریک برداشت اسید آمینه
- ✓ تحریک Bone Renodeling

افزایش فعالیت استئوکلاست ها (bone resorption) ← افزایش دفع هیدروکسی پرولین و کلسیم در کلیه

افزایش فعالیت استئوبلاست (استخوان سازی) ← افزایش پلاسمایی استئوکلسین .

افزایش توده استخوان و محتویات معدنی آن، هیپروتروفی و هیپرپلازی : احشاء (کبد، کلیه، پانکراس و روده و غدد اندوکراین (آدرنال، پاراتیروئید، جزایر لانگرهانس) و

عضلات اسکلتی، قلب، پوست و بافت، پیوندی :

✓ افزایش ظرفیت عملکردی اورگان ها : افزایش RPF و GFR و کلیرنس کلیه

✓ افزایش اندازه عضله قلب و انقباض آن و برون ده قلبی (CO)

✓ در عضله uptake گلوکز را کاهش و uptake اسید آمینه را افزایش می دهد.

- ✓ کبد: افزایش سنتز RNA و پروتئین
- ✓ افزایش گلوکز، گلیسرول، لاکتات و گلیسرول ← گلوکز و گلیکوژن
- ✓ گناد ها را به LH و FSH حساس می کند ← بلوغ جنسی
- ✓ هورمون ضد عملکرد انسولین ولی هم مسیر با ترشح انسولین (ضدیت هماهنگ!!)
- ✓ این هورمون یک هومون دیابتوژن است و گلوکز خون را بالا برده دیابت نوع II (دیابت هیپوفیزی)
- ✓ حفظ عمل جزایر لانگرهانس : در نبود GH ← کاهش ترشح انسولین
- ✓ در وجود GH ← افزایش ترشح انسولین از طریق کاهش Uptake گلوکز دریافت حساس به انسولین
- ✓ کاهش توده بافت چربی ← افزایش اسید چرب آزاد در پلاسما و کتواسیدها، کاهش uptake گلوکز و افزایش lipolysis و کاهش adiposity می شود. (استرس، ورزش)
- ✓ تحریک رنین _ آنژیوتانسین _ آلدوسترون ← افزایش حجم مایع خارج سلولی و مهار ANP
- ✓ افزایش باز جذب توبولی فسفات از پروگزیمال ← افزایش فسفات پلاسما
- ✓ افزایش جذب روده ای کلسیم با تحریک تولید $1/25(OH)_2 D_3$
- ✓ افزایش سوماتوستاتین ها و سوماتومدین ها (که هر دو اثر فیدبکی روی GH دارند).
- ✓ افزایش IGF و IGFbinding protein (IGFBP)

عوامل تحریکی: GHRH، کاهش گلوکز و اسیدهای چرب آزاد (FFA) خون، هیپوگلیسمی ناشی از انسولین (قوی ترین محرک)، غذاهای پروتئینی یا تزریق اسید آمینه مثل تیروزین و گلوتامیک اسید (آرژین محرک قوی که سوماتوستاتین را مهار می کند)، ورزش و استرس، استروئیدهای جنسی، هورمون های تیروئیدی و Gherlin (در گرسنگی ترشح می شود).

دوپامین، کاته کول آمین، استیل کولین، سرتونین، GABA، هیستامین (بلوک سوماتوستاتین و تحریک GHRH) افزایش در خواب نیمه شب (non REM) ۱۱ شب تا یا ۳ صبح پالس های ترشحی GH در زنان بیشتر است و قبل از تخمک گذاری باز هم زیاد می شود و ضد استرس است پس در خانم ها بیشتر از آقایان.

ترشح سوماتوستاتین تونیک است و دائماً GH را مهار می کند اما GHRH با ترشح پالسی منجر به ترشح GH می شود. (پس GH ترشح پالسی دارد).

عوامل مهار: سوماتوستاتین توانایی پاسخ به پالس های GHRH را محو می کند.

افزایش GH ← افزایش سوماتوستاتین ← کاهش GHRH ← کاهش GH

کورتیزول و تیروئید ← افزایش ترشح سوماتوستاتین ← کاهش پاسخ GH به GHRH

افزایش گلوکز و اسید های چرب آزاد FFA در خون

GH با اثر بر hepatocyte ها IGF1 را تولید می کند. IGF1 در هیپوفیز موجب کاهش ترشح GH می شود.

IGF1 در هیپوتالاموس موجب ترشح سوماتوستاتین شده و ترشح GH را کم می کند.

سوماتومدین ها (IGF) در سطح هیپوفیز پاسخ GHRH را کاهش می دهند.

سوماتوستاتین:

بیشتر اعمال هورمون GH از طریق مدیاتورهای پپتیدی به نام سوماتومدین ها انجام می شود (IGF) Insulin like Growth factors: سوماتومدین ها: IGF1 که بیشترین فعالیت را دارد و IGF2، رسپتور شبیه انسولین دارند و تحت تاثیر GH در کبد و غضروف و بافت های دیگر ساخته می شوند.

بر خلاف تغییرات سریع GH در پلاسما سوماتومدین ها تقریباً غلظت ثابتی دارند.

IGF2 کمتر تحت تاثیر GH است و برای رشد دوران جنینی و قبل از تولد شناخته شده است.

IGF1 توسط مونوسیت ها و مارکوفازها تولید می شود و نوتروفیل ها را تحریک می کند.

کاهش دهنده های سوماتومدین ها: Fasting، کاهش پروتئین و خوراکی، نقص ترشح انسولین، استروژن، کورتیزول

نکته: گرسنگی سبب افزایش سطح GH خون می شود و انسولین و IGF کاهش می یابد و سنتز پروتئین و در نتیجه رشد کم می شود و Caloric mobilization افزایش می یابد.

مکانیسم عمل: رسپتورهای دارای فعالیت تیروزین کینازی (سنتز این رسپتورها به وجود GH نیاز دارد).

افزایش GH ← down regulate شدن رسپتورها

Fasting ← سرکوب رسپتورها

ترشح دوره ای و هر دو ساعت یکبار: Peak شبانه، یکساعت پس از خواب در مرحله ۳ و ۴

به علت Peak شبانه GHRH و حساس تر شدن سلول های سوماتوستروف به هنگام خواب به GH، GHRH نیز افزایش می یابد.

ترشح GH در خانم ها < آقایان (پیش از تخمک گذاری حداکثر)

در میانه بارداری Peak ترشح GH

هفته ۱۸ بارداری با ظهور GHRH جنینی ← افزایش GH

تولید روزانه GH در بچگی کمی بالا می ماند و در خلال بلوغ تا حدودی افزایش می یابد ولی در بالغین جوان کاهش پیدا می کند. در روند پیری پاسخ GH به GHRH کاهش می یابد که این کاهش ترشح GH می تواند تا حدی مسئول کاهش Lean body mass، سنتز پروتئین و میزان متابولیسم و افزایش بافت چربی در افراد کهنسال باشد. ترشح GH اواخر بارداری به خاطر تولید GH و لاکتوزن جفت کاهش می یابد. در افراد چاق پاسخ GH به تمام محرک و حتی GHRH از بین می رود و با کاهش وزن دوباره عادی می شود.

اختلالات:

بزرگ شدن هیپوفیز (تومور) فشار مکانیکی بر روی کیاسمای بینایی و اعصاب سینوس کاورنوس (۳،۴،۵،۶) می آورد و در نتیجه اختلال در بینایی و فشار بر بخش های دیگر هیپوفیز موجب کاهش ترشح دیگر هورمون ها می شود (کم کاری هیپوفیز)

تومور مولد GH ← افزایش GH و کم کاری هیپوفیز ناشی از کاهش FSH, TSH, ACTH می آورد و علائم عصبی و کاهش دید، سر درد و فلج عضلات چشمی دارد.

افزایش پاتولوژیک: GH ← آکرومگالی (بعد از سن بلوغ) و رشد استخوان های پهن و بالارفتن سطح قند و چربی خون

اگر قبل از سن بلوغ ترشح GH کاهش یابد یا رسپتور به GH خوب پاسخ ندهد ← کوتاهی قد (نانیسم duarfisme)

اگر قبل از سن بلوغ ترشح GH زیاد شود ← ژیگانتیسم

ACTH ← کوشینگ

پرولاکتین:

شبهه GH با تفاوت ۳ پل دی سولفیدی

ترشح از سلول های لاکتوتروپ هیپوفیز قدامی

بزرگترین هورمون هیپوفیز قدامی (۱۹۸ - ۱۹۹ اسید آمینه)

عملکرد: تمایز alveoli در سینه، پرولیفراسیون و توسعه غدد شیری، سنتز پروتئین شیر، فعال کردن آنزیم های لاکتوزن

پرولاکتین ← مهار GnRH ← کاهش LH, FSH ← مانع از تخمک گذاری تا ۴ ماه، ناباروری در خانم ها ممکن است به خاطر بالا بودن پرولاکتین یا استفاده از داروهای

آنتاگونیست دوپامین باشد. درمان: دوپامین یا برومر کریتین و قطع استفاده داروهای ضد دوپامین داروهای ضد افسردگی و آنتی سایکوز آنتاگونیست دوپامین هستند و ممکن است موجب تولید شیر هم در آقایان و هم در خانم ها شود.

عوامل تحریکی: مکیدن ← هیپوتالاموس ← مهار دوپامین ← ترشح پرولاکتین

ماه دوم بارداری ← جفت ترشح استروژن ← افزایش پرولاکتین همچنین مانع باند شدن پرولاکتین با گیرنده اش ← در دوران بارداری شیر در پستان سنتز نمی شود.

بعد از زایمان ← خروج جفت ← کاهش استروژن ← باند شدن ← تولید شیر

عوامل مهارتی: پرولاکتین ← دوپامین ← کاهش پرولاکتین (فیدبک منفی)

سطح پرولاکتین تا یک هفته بعد از زایمان در خون مادر بالا باقی می ماند و بعد از یک هفته کاهش یافته و تنها در زمان مکیدن بالا می رود و تا ۴ ماه ادامه دارد و بعد از ۴ ماه در غلظت های معمولی قبل از بارداری و فیزیولوژیک هم شیر تولید می شود.

نکته: دوپامین ترشح پرولاکتین را مهار می کند در حالی که بقیه هورمون های آزادکننده مترشح از هیپوتالاموس نقش تحریکی دارند.

هورمون های هیپوفیز خلفی:

ADH و اکسی توسین در نوروں های هیپوتالاموس ساخته می شوند، اکسون این نوروں ها به هیپوفیز خلفی ختم می شود.

افزایش اسمولالته خون و کاهش حجم خون ← افزایش ترشح ADH ← افزایش بازجذب آب از کلیه ها

مکیدن سینه و زایمان ← اکسی توسین ← خروج شیر و انقباض عضله رحم

ADH : AVP : Anti diuretic hormone یا Arginine Vasopressin

OTC : oxytocin : در هیپوتالاموس ساخته می شود و ممکن است در تخمدان ساخته شود.

ADH : هسته سوپراپتیک (SON) ناقل نوروفیزین II

OCT : هسته پاراونتریکلار (PVN) ناقل نوروفیزین I

انتهای آکسون برجسته و Herining bodies نام دارد و با رسیدن ایمپالس تحریکی از جسم سلولی نوروں، وزیکول های ترشخی دپلاریزه شده و آزاد می شود. پس از آزادسازی هورمون ها، نوروفیزین ها از آنها مجزا شده و وارد مویرگ های مجاور می شوند.

: ADH

هفته دهم جنینی، نیمه عمر ۱۵ تا ۲۰ دقیقه

رسپتور غشایی و پیامبر ثانویه: CAMP، اینوزیتول، کلسیم

ADH و اکسی توسین ژن های شبیه به هم دارد و روی یک کروموزوم قرار دارند.

سطح پلاسمایی ADH در موارد کاهش فشار خون بیشتر از افزایش اسمولالیتیه افزایش می یابد.

عملکرد: افزایش نفوذپذیری سلول های توبول های دیستال و جمع کننده مدولای کلیه به آب

رسپتور V_2 ← افزایش CAMP ← افزایش باز جذب آب در کلیه در لوله های جمع کننده

رسپتور V_1 ← افزایش تون عروقی

ADH در غلظت های فارماکولوژیک باعث انقباض عروق می شود.

مکانیسم: هیپرولمی به وسیله سنسورهای فشاری در بارورسپتورهای کاروتید و آئورت، رسپتورهای کششی دهلیز چپ و وریدهای ریوی و دستگاه کلیوی شناسایی می شود و به

وسیله اعصاب ۹ و ۱۰ به بصل النخاع و بعد مغز میانی و به هسته سوپرااوپتیک هیپوتالاموس می رسند.

هیپولمی با تولید رنین- آنژیوتانسین در مغز موجب افزایش ADH و تحریک مرکز تشنگی می شود.

در شرایط عادی یک فیبرنورآدرنژیک (نور آدرنالین ترشح می کند) از مرکز ازوموتور در بصل النخاع که حامل پیام مهاری است، با سلول های magnocellular موجود در هسته

های SON, PVN سیناپس برقرار کرده و به صورت دائمی (تونیک) این سلول ها را مهار می کنند و ADH تنها در حضور محرک اختصاصی افزایش می یابد. ترشح ADH هیچگاه

صفر نمی شود.

عوامل تحریکی: تشنگی، ایستادن، چمباتمه زدن، کاهش حجم خون مرکزی، فشار مثبت تنفسی، کاهش فشار خون ← افزایش اسمولالیتیه پلاسما ← افزایش اسمولالیتیه مایع

مغزی نخاعی ← کاهش آب درون سلولی اسمورسپتورهای ناحیه anterior circumventricular (ارتباط با نورون های مترشحه ADH) ← چروک خوردن سلول ← ترشح

ADH، درد، استرس، گرما و Vomiting, Nausea

افزایش فشار اسمزی: اسمورسپتورهای هیپوتالاموس نزدیک سلول های magnocellular

کاهش فشار خون (Mean): بارورسپتورهای آئورت و سینوس کاروتید

کاهش حجم خون ← گیرنده های کششی در دهلیز ← افزایش رنین- آنژیوتانسین و تحریک مرکز تشنگی و مهار ANP

ADH ← باند با V_2R ← مسیر داخل سلولی ← تولید aquaporin درغشای apical سمت لوله های جمع کننده ودیستال: ظاهر شبیه آبکش

عوامل مهاری: افزایش فشار، افزایش حجم خون ← ترشح ANP از میوسیت های قلبی و سوپرااوپتیک ← مهار ADH

دیابت بی مزه: کاهش میزان ADH که نشان دهنده ی کاهش فعالیت هیپوفیز خلفی یا کاهش اثر ADH بر روی توبول های کلیوی است.

نشانه های دیابت مرکزی: تشنگی زیاد، دریافت آب فراوان، افزایش حجم ادرار، افزایش اسمولالیتی پلاسما و کاهش اسمولالیتی ادرار

اکسی توسین:

مکیدن ← OCT ← myoepithelial انقباض ← خروج شیر

رفلکس مونوسیناپتیک نخاعی، تماس سر نوزاد با گردن رحم ← هیپوتالاموس PVN, SON ← گردش سیستمیک ← عضلات صاف myoepithelial و endometrium انقباض ←

تسهیل زایمان

OCT در تخمدان ها هم ساخته و به صورت پاراکراین ترشح می شوند.

دوهورمون GH و پرولاکتین در محیط غدد محیطی ندارند.

خلاصه عملکرد غده تیروئید:

پارافولیکولار ← کلسی تونین

فولیکولار ← هورمون های تیروئیدی rT_3, T_4, T_3

از هفته ۱۱ تا ۱۲ جنینی تحت تأثیر TSH جنینی هورمون می سازد.

به غیر از کسی تونین بقیه دارای ید هستند. گیرنده T_3 در هسته است.

سنتر: ید خوراکی یا Iodine ← Iodide ← جذب بدن

۱- به دام انداختن ید توسط پمپ هم انتقال سدیم - ید به نام Iodide pump (انتقال فعال ثانویه)

سلول در پتانسیل استراحت ۵۰ میکروولت است و ید علیه گرادیان الکتریکی وارد سلول می شود و سپس بر اساس گرادیان الکتریکی به کلونید دیفوزیون می یابد.

۲- اکسید شدن ید: Iodine ← Iodide

$$\frac{T}{S} = \frac{\text{ید آزاد در تیروئید}}{\text{ید آزاد در پلاسما}} < 1$$

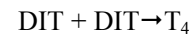
داروی Propylthiouracil ← افزایش $\frac{T}{S}$

داروی Perchlorate ← کاهش $\frac{T}{S}$ (مهار رقابتی ید)

۳- اتصال ید به تیروزین توسط آنزیم تیروزین پراکسیداز و تشکیل

DIT(Di Iodo Thyrosine) , MIT(Mono Iodo Thyrosine)

۴- اتصال MIT , DIT و تشکیل T_3 , T_4 توسط آنزیم تیروزین پراکسیداز



مکانیسم ترشح: اندوسیتوز کلونید توسط سلول های تیروئید و ایجاد لبه های Reabsorption Lacunae ادغام با لیزوزوم و شکسته شدن و آزاد سازی T_3 , T_4 , MIT , DIT

به سیتوپلاسم ورود T_3 , T_4 به خون و دیوده شدن MIT و DIT توسط ید تیروزین دیدیناز

غده غیر فعال ← کلونید زیاد، فولیکول ها بزرگ، سلول ها مسطح

غده فعال ← فولیکول ها کوچک، سلول ها استوانه ای

در نبود تیروزین دیدیناز ← علامت کمبود ید

تنها ۱۳٪ از T_3 از تیروئید ترشح می شود و ۸۷٪ آن از تبدیل T_4 به T_3 بدست می آید توسط 5- diiodinase و همچنین تنها ۵٪ از rT_3 از تیروئید ترشح می شود و ۹۵٪ آن از

تبدیل T_4 به rT_3 به دست می آید توسط 5- diiodinase

کاهش T_3 و افزایش rT_3 :

✓ در ساختمان DI-5 سلنیوم وجود دارد: مصرف داروی مهار کننده یا کمبود سلنیوم

یا سوختگی، تروما، سرطان پیشرفته و سیروز و نارسایی کلیه و سکت قلبی

✓ گرسنگی طولانی ← کاهش T_3 و افزایش rT_3 و T_4 ثابت

✓ ادامه بی غذایی ← کاهش T_3 و کاهش rT_3 (حد طبیعی)

هورمون ها:

✓ مقدار در خون: $rT_3 < T_3 < T_4$ • T_4 : ۹۹/۹۷٪ و نیمه عمر ۶ تا ۷ روز • T_3 : ۰/۰۳٪ و نیمه عمر ۱ روز

✓ فعال بودن: $T_4 < T_3$, rT_3 (غیر فعال است)

پروتئین های باند شونده در خون:

✓ آلبومین ظرفیت زیادترین تمایل به اتصال کم

✓ پره آلبومین ظرفیت زیاد تمایل به اتصال کم ترین (نام دیگر: Transthyretin)

✓ TBG ظرفیت کمترین تمایل به اتصال بیشترین

هورمون های تیروئیدی ۳ بار ذخیره می شود: در کلونید، در خون، در سلول هدف

TSH روی تمام مراحل ساخت تیروئید اثر تحریکی دارد به علاوه، افزایش پروتئولیز تیروگلوبولین، افزایش اندازه و فعالیت ترشحی سلول های تیروئیدی و تعداد آنها

عملکرد: میزان متابولیسم پایه را تنظیم می کند.

افزایش مصرف O_2 افزایش DPG 2-3 ← تجزیه O_2 از هموگلوبین و متابولیسم چربی FFA و کربوهیدرات و رشد افزایش تولید GH و بلوغ طبیعی

افزایش جذب روده ای کربوهیدرات ها

افزایش دفع کلیوی نیتروژن و افزایش اندازه کلیه و جریان خون کلیوی و GFR

اثر کالری زایی هورمون های تیروئیدی روی مغز بزرگسالان، بیضه، رحم، غدد لنفاوی، طحال و هیپوفیز قدامی اثر ندارد و برعکس در هیپوفیز قدامی به علت مهار TSH مصرف O_2 را

کاهش می دهد.

سیستم عصبی: مهمترین تنظیم کننده تکامل سیستم اعصاب مرکزی و زمان و سرعت تکامل، افزایش هوشیاری، بیداری و حس شنوایی و حافظه و یادگیری و رفلکس های اعصاب محیطی و آگاهی از گرسنگی

کانه کول آمین ها: افزایش میل ترکیبی گیرنده های بتا آدرنرژیک در قلب و افزایش CO و ضربان قلب و قدرت انقباض و حجم ضربه ای. عوارض درمان با تیروکسین مسمویت کانه کول آمینی است که با داروی propranolol (مهاری بتا آدرنرژیک) درمان می شود.

آمیدوداوان (داروی آریتمی قلب) ← کاهش تبدیل T_4 به T_3 ← کاهش T_3

شل شدن عروق ← افزایش خون رسانی به پوست ← دفع حرارت

عضله اسکلتی: افزایش کاتابولیسم پروتئین ها، در کم کاری تیروئید سختی و کرامپ ماهیچه ها را داریم.

جنسی: تنظیم تولید مثل (اوالوسین، اسپرماتوژنز و ادامه بارداری) تحریک کبدی ساخت sex steroid – binding proteh، در مردها افزایش نسبت استروژن به آندروژن

استخوان: تحریک ترشح GH برای رشد طولی و استخوانی شدن غضروف در کم کاری تیروئید رشد آهسته استخوان را داریم. تحریک bone remodeling، رشد دندان ها و استخوان صورت و هم خوانی چهره با سین

کاهش تولید پرولاکتین

کاهش کلسترول پلاسما

علائم بالینی:

✓ پرکاری: افزایش اشتها، کاهش وزن، افزایش حرارت بدن، افزایش ضربان قلب، افزایش تعداد دفعات اجابت مزاج و کاهش کلسترول و تری گلیسیرید، تا کی کاردی، اگزوفتالمی (در صورت تا درمان این ضایعه باقی می ماند).

✓ کم کاری: افزایش وزن، کاهش اشتها، کاهش حرارت بدن، کاهش ضربان قلب، یبوست، افزایش کلسترول و تری گلیسیرید پیدایش ظاهر پف آلود در کل بدن (میگزادام)

✓ در نبود تیروئید: کاهش مقاومت به سرما، کاهش فعالیت های مغزی و فیزیکی، در کودکان: عقب افتادگی ذهنی و کوتولگی. ولی در هر صورت فرد زنده می ماند.

متابولیسم: T_3 و T_4 در کبد به فرم سولفات و گلوکوکورونیده در می آیند. و به ادرار می رود و همچنین به صفرا ترشح شده و باز جذب یا وارد مدفوع می شوند.

تنظیم ترشح: در گرسنگی T_3 کاهش می یابد تا متابولیسم کاهش یابد و کالری و پروتئین حفظ شود ← کاهش دفع کلیوی نیترژن

✓ پرخوری ← افزایش T_3 و کاهش RT_3

✓ TRH و سرما ← افزایش TSH

✓ T_3 , T_4 ← کاهش TSH (فیدبک منفی)

✓ گرما و استرس ← کاهش TSH

در زنان حامله به علت اثر استروژن میزان TBG افزایش می یابد و میزان هورمون نیز افزایش می یابد ولی علائم پر کاری تیروئید مشاهده نمی شود زیرا میزان هورمون آزاد طبیعی باقی مانده است. در نتیجه می توان پی برد میزان TSH نیز ثابت مانده چون میزان هورمون آزاد طبیعی است.

بیماری: گریوز: آنتی بادی های محرک تیروئید با اتصال به گیرنده TSH سبب تحریک سنتز هورمون های تیروئیدی و پرکاری تیروئید می شوند.

در بیماری های پرکاری تیروئید TSH کاهش می یابد.

کرتینیسم (هیپوتیروئیدی شدید در دوران جنینی، نوزادی و کودکی): رشدناکافی بدن، عقب ماندگی ذهنی

سیروز کبدی: به دلیل فیبریل شدن هپاتوسیت ها، TBG و پره آلبومین و آلبومین شدیداً کاهش یافته و علائم شبیه هیپرتیروئیدی داریم.

خلاصه عملکرد غدد پاراتیروئید:

فعالیت اصلی این هورمون مربوط به سر آمین آن است که گیرنده ها را فعال می کند.

نیمه عمر PTH ۱۰ دقیقه و تجزیه توسط کبد و کلیه و ساختمان هتروژن است.

گیرنده های PTH همگی از نوع PTH1R-G-protein, PTH1R, PTH/PTHrp (PTH2R), CPTH-R,

PTH1R: با G پروتئین ها و پروتئین کینازهای مختلفی می تواند اتصال داشته باشد.

PTH2R: در مغز، پانکراس

CPTH-R: قطعات سر کربوکسی بر آن می چسبند که اثرات ناشی از اتصال سر آمین راهماری کنند.

عملکرد:

✓ تنظیم غیر مستقیم جذب روده ای کلسیم، ممانعت از دفع کلیوی آن، تأثیر بر سلول های استخوانی، تولید و میزان پلاسمایی $1/25(OH)2D$ شدیداً تحت تأثیر PTH و غلظت فسفات هاست. کاهش کلسیم با افزایش PTH بر تولید ویتامین D فعال نقش دارد. (ویتامین D فعال از طریق فیدبک منفی تولید خودش را کنترل می کند).

✓ کلیه: افزایش باز جذب کلسیم در دیستال و جلوگیری از باز جذب فسفات در پروگزیمال و تحریک آنزیم آلفا ۱ هیدروکسیلاز $25(OH)D \rightarrow 1,25(OH)2D$

روده: افزایش جذب کلسیم با اثر VitD فعال

✓ **استخوان**: تحریک استئوبلاست ها و آزادسازی عوامل محرک استئوکلاست ها ← تخریب استخوان
 پلازما مقداری دفع کلیوی می شود و مقداری ترشح PTH را مهار می کند. افزایش تولید کلاژن، شرکت در بازسازی استخوان
عوامل تحریکی: مهمترین غلظت کلسیم در ECF است و ۳ عامل دیگر منیزیم، ویتامین D و فسفات
هیپوکلسمی: القا تولید mRNA ← تولید و ترشح PTH، ترشح PTH ذخیره، افزایش تعداد سلول های پاراتیروئید ← افزایش PTH
 افزایش فسفات ← ممانعت از هیدروکسیلاسیون Vit D ← کاهش کلسیم ← افزایش PTH
 افزایش VitD ← افزایش PTH
 تغییرات کم و ناچیز فسفر اثر چندانی بر PTH ندارد.

عوامل مهاری:

- ✓ غلظت نرمال کلسیم ECF ← مهار شدید ترشح PTH و محرک تجزیه آن
- ✓ افزایش منیزیم ← کاهش PTH

استثناء: هیپومنیزیمی مزمن شدید در الکی ها ← کاهش PTH

1,25 (OH)₂ D: مهار رونویسی ژن PTH

هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه ← نارسایی پیشرفته کلیوی، درمان: ویتامین D و آنالوگ ها

بیوسنتز: پره پروهورمون ← شبکه آندوپلاسمی از دست دادن ۲۵ اسیدآمینو (پره PTH) ← دستگاه گلژی از دست دادن ۶ اسیدآمینو (PTH) ← ترشح یا ذخیره یا تخریب

متابولیسم: کاتپسین B، D ← تجزیه PTH

کاتپسین B: PTH ← سرآمین ۳۶-۱ + سرکربوکسی (۸۴-۳۷)

سرآمین: دفع کلیوی، سربوکسی: در پلازما و فاقد فعالیت بیولوژیکی

PTHrp: پاراکراین

تولید کننده ها: مغز، پانکراس، قلب و ریه، پلاستما، سلول های اندوتلیال، ماهیچه های صاف و غدد پستانی ← در داخل شیر فراوان در بدخیمی ها به دلیل ترشح زیاد موجب هیپرکلسمی می شود.

بیشترین عملکرد در تکامل و تشکیل استخوان جنینی ← اختلال در ژن PTHrp یا PTH تغییر فرم های اسکلتی کشنده

کلسی تونین:

عکس پاراتورمون: مهار bone resorption، افزایش دفع کلیوی کلسیم و مانند پاراتورمون افزایش دفع کلیوی فسفات.

Ca²⁺: کنترل تعادل کلسیم: نقش اصلی: PTH, 1/25(OH) 2D, نقش کمکی: کلسی تونین و PTHrp (related protein)

سنسورهای کلسیم متصل به **G-Protein** در سطح سلول های پاراتیروئید (این گیرنده ها در سلول های C تیروئید یا ترشح کننده کلسی تونین و مغز و کلیه نیز وجود دارد)
عملکرد: ترشح هورمون هاواگزوستوز، انتقالات عصبی و سیگنالینگ داخل سلولی، باروری، ثبات غشا، انعقاد خون، ترکیبات: بیکربنات کلسیم، فسفات کلسیم، واگزالات کلسیم، انقباض عضله، تقسیم سلولی

متصل به آلبومین، میزان طبیعی در بالغین ۱۱۰۰ گرم

جذب کلسیم با سن نسبت عکس دارد، جذب کلسیم با میزان ورودش نسبت عکس دارد.

فسفات: غلظت کلسیم را کنترل می کند، متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین، لیپید، ساختمان: ATP, NADP, DNA cAMP, RNA، نقش در فعالیت های آنزیمی

جذب فسفات بر عکس کلسیم خطی است (هر چه قدر بخوریم همان مقدار جذب می شود)

استخوان سازی:

✓ **اجزای آلی: Osteoid**

✓ **اجزای معدنی**: کریستال های فسفات و کلسیم در زمینه ای از کلاژن تپ ا

Bone formation ساخته شدن استخوان

Bone resorption: خورد شدن نقطه های ضعیف و میزالیسیون نشده استخوان توسط استئوکلاست.

* در استخوان گیرنده های استروژنی وجود دارد و می تواند باعث شود که **Ca** در اختیار استخوان قرار بگیرد و بعد از یائسگی که میزان استروژن پایین می آید احتمال ابتلا به پوکی استخوان بالا می رود.

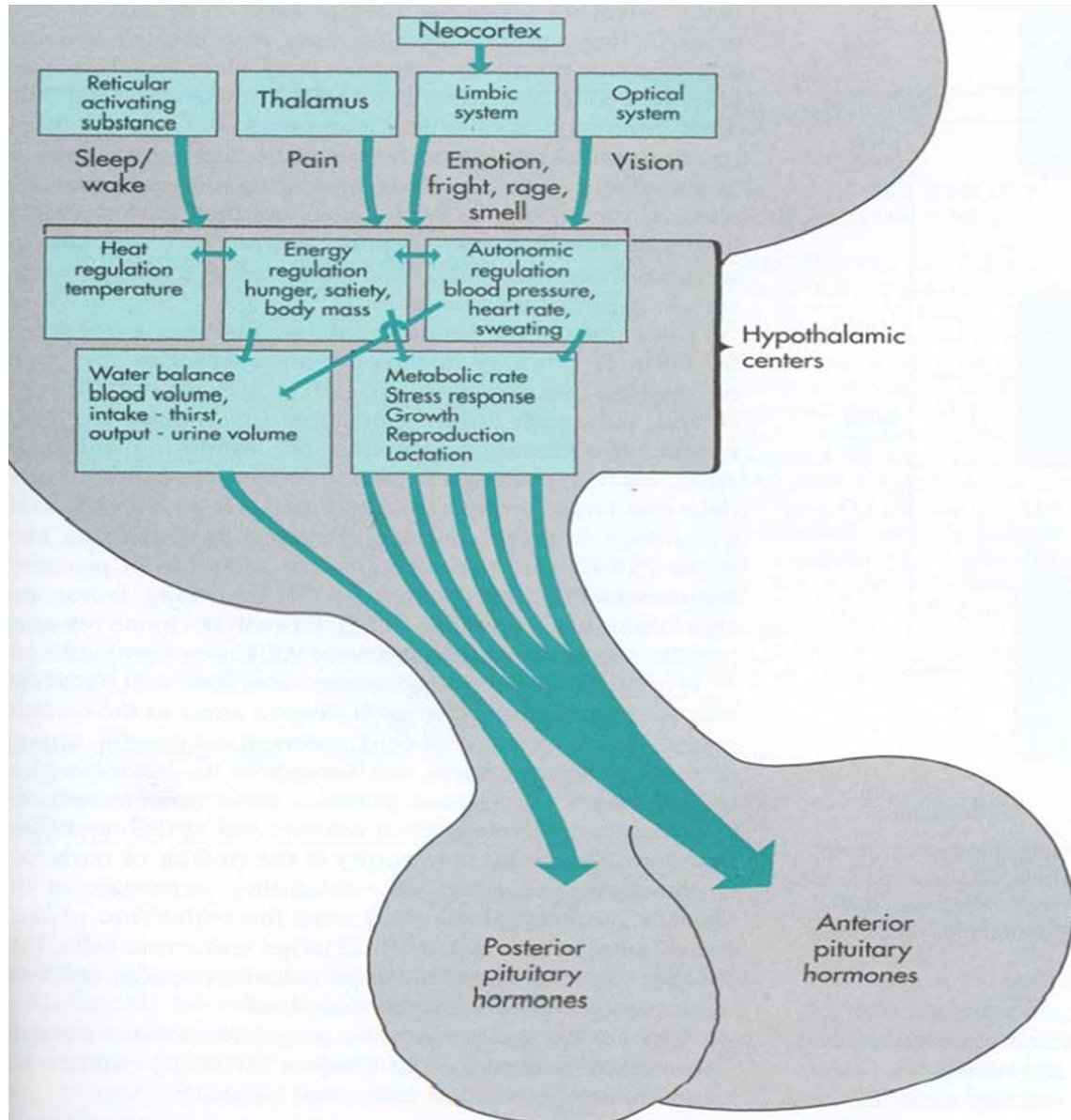
Bone remodeling: ساخت و تخریب استخوان (در تمام عمر)

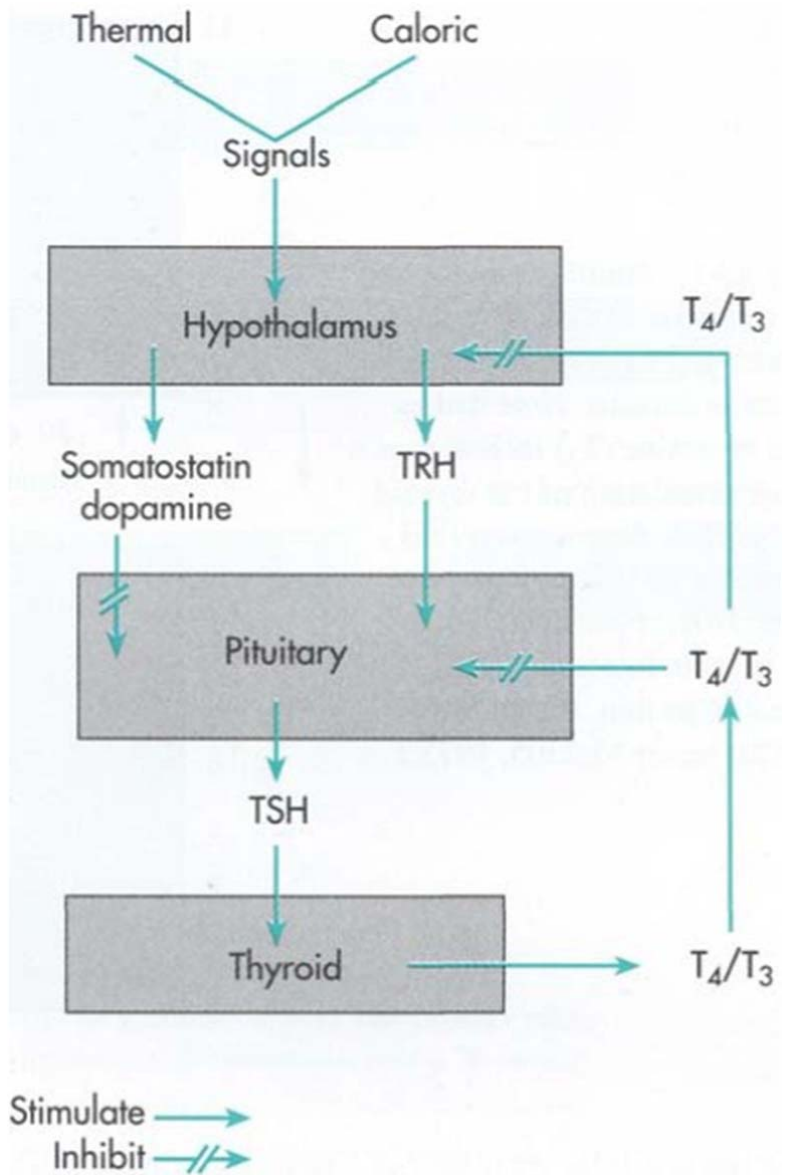
ویتامین D: هورمون استروئیدی و دارای رسپتور داخل هسته و دارای رسپتور روی استئوبلاست ها

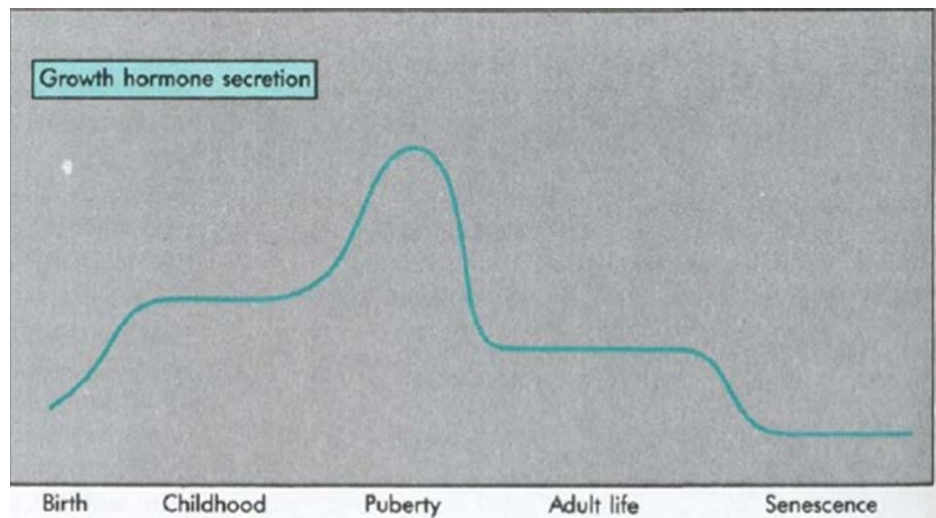
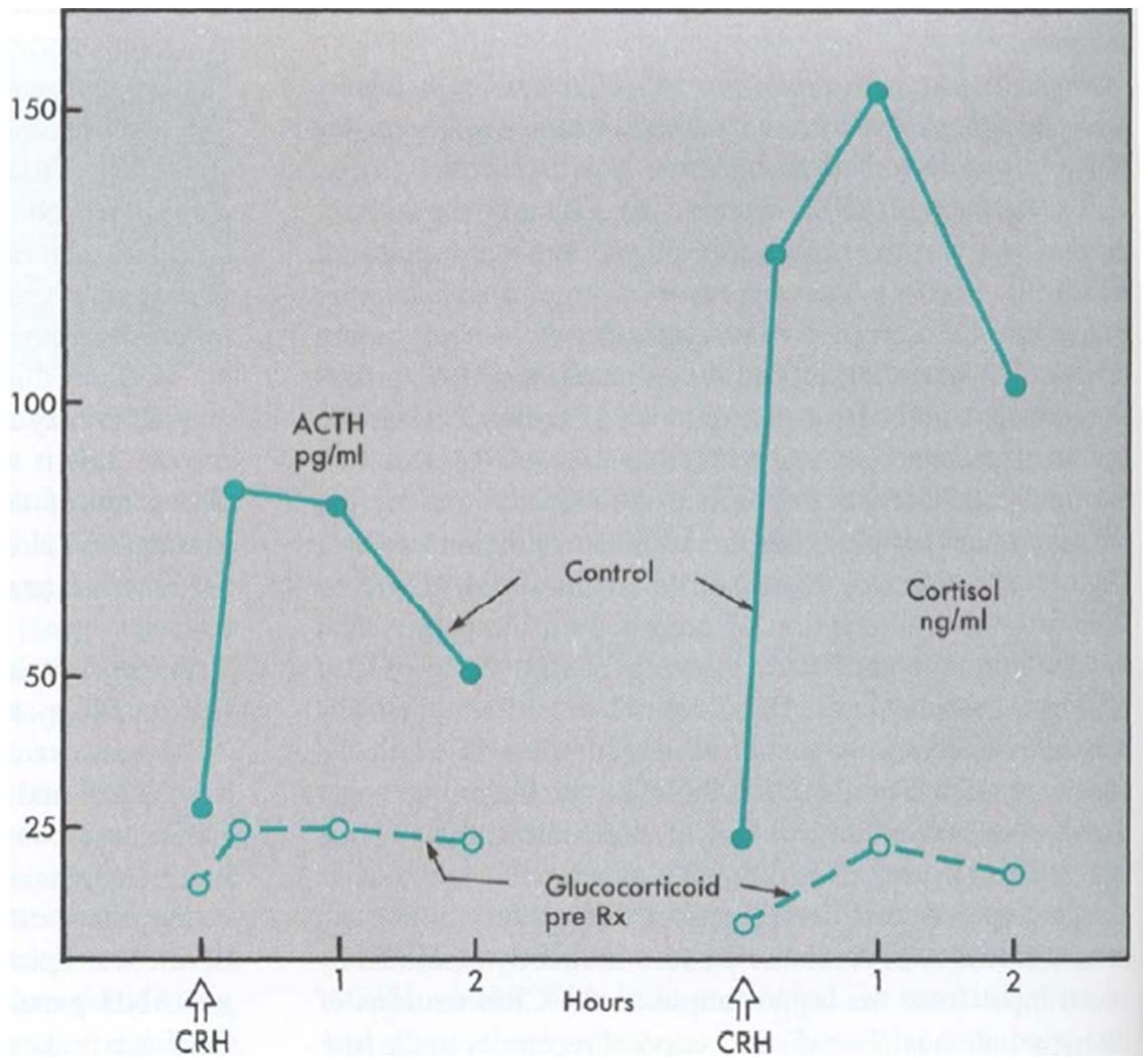
D₃, D₂ ← ۲۵ هیدروکسی کوله کلیسفرول (در کبد) ← ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلیسفرول (در کلیه و توسط آنزیم ۱ آلفا هیدروکسیلاز)

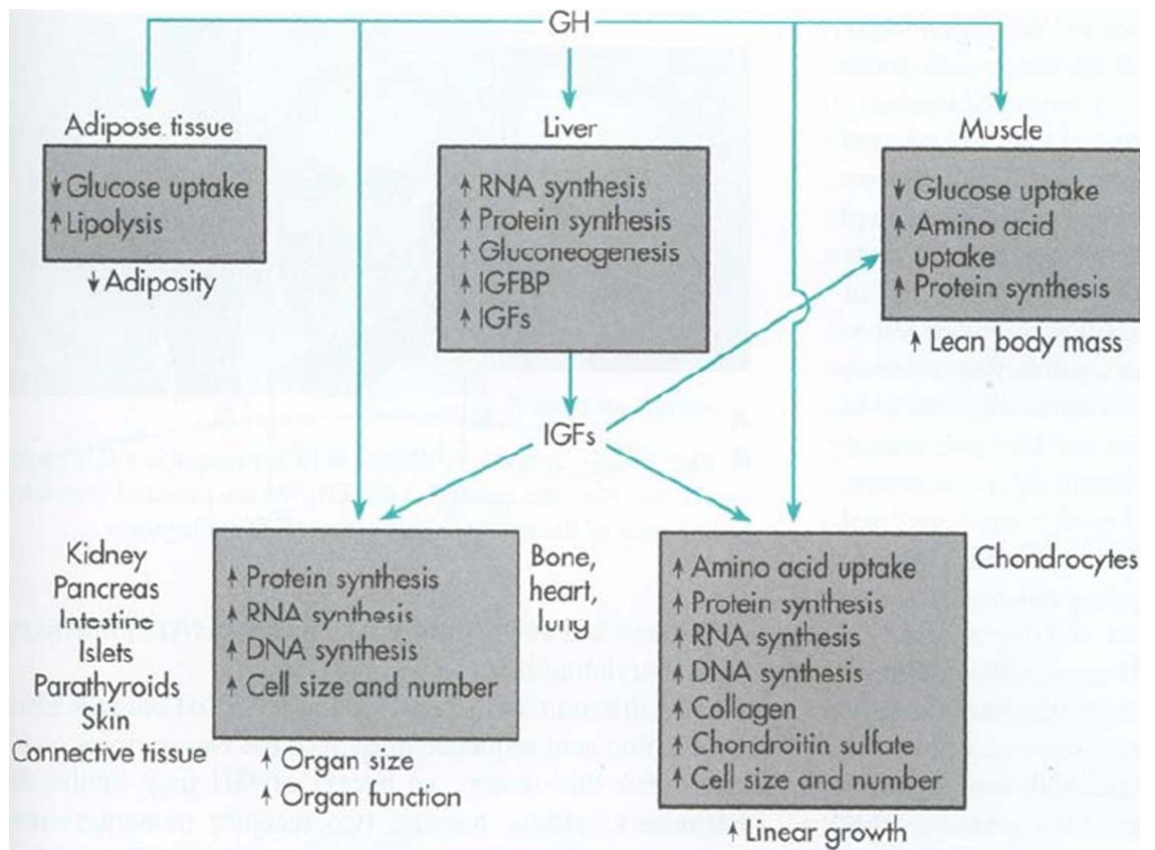
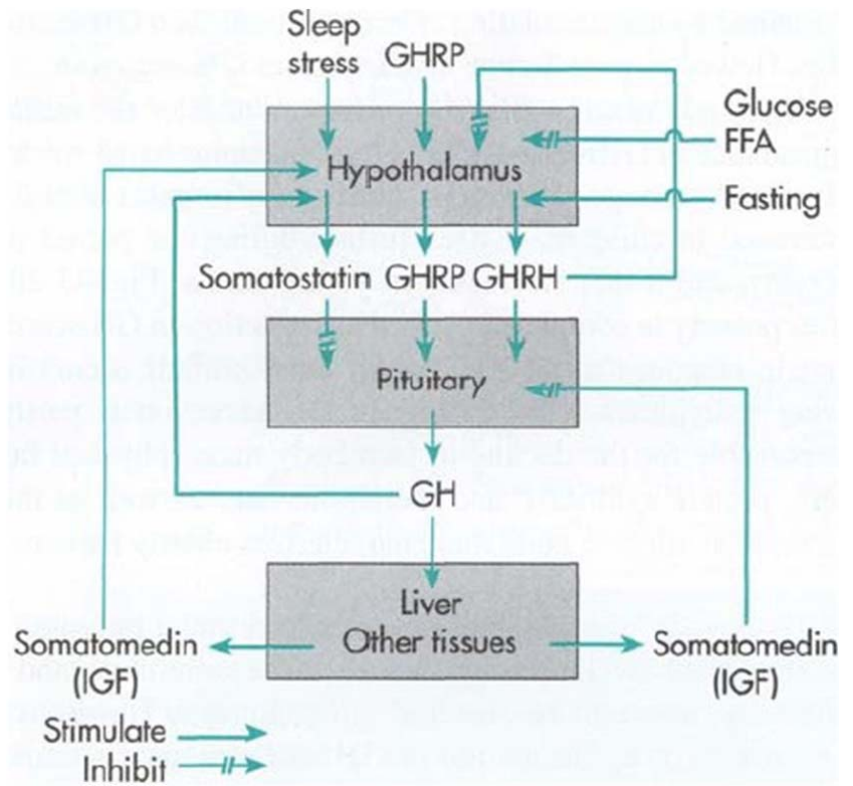
پرولاکتین، هورمون PTH و کاهش فسفات اثر تحریکی روی $\alpha-1$ - هیدروکسیداز اگر بدن به ویتامین D فعال نیاز نداشته باشد ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول را با آنزیم ۲۴ آلفا هیدروکسیلاز به فرآورده غیر فعال ۲۴-۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول تبدیل می کند و در مواقع لزوم آن را به ویتامین D فعال تبدیل می کند.

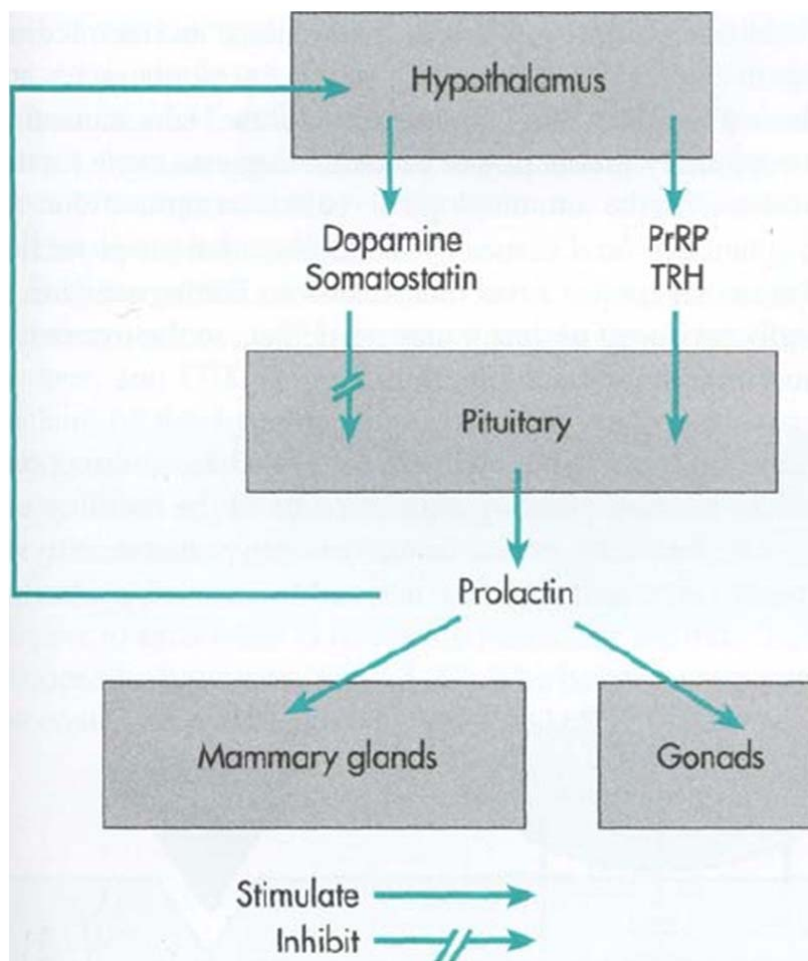
ضمایم:



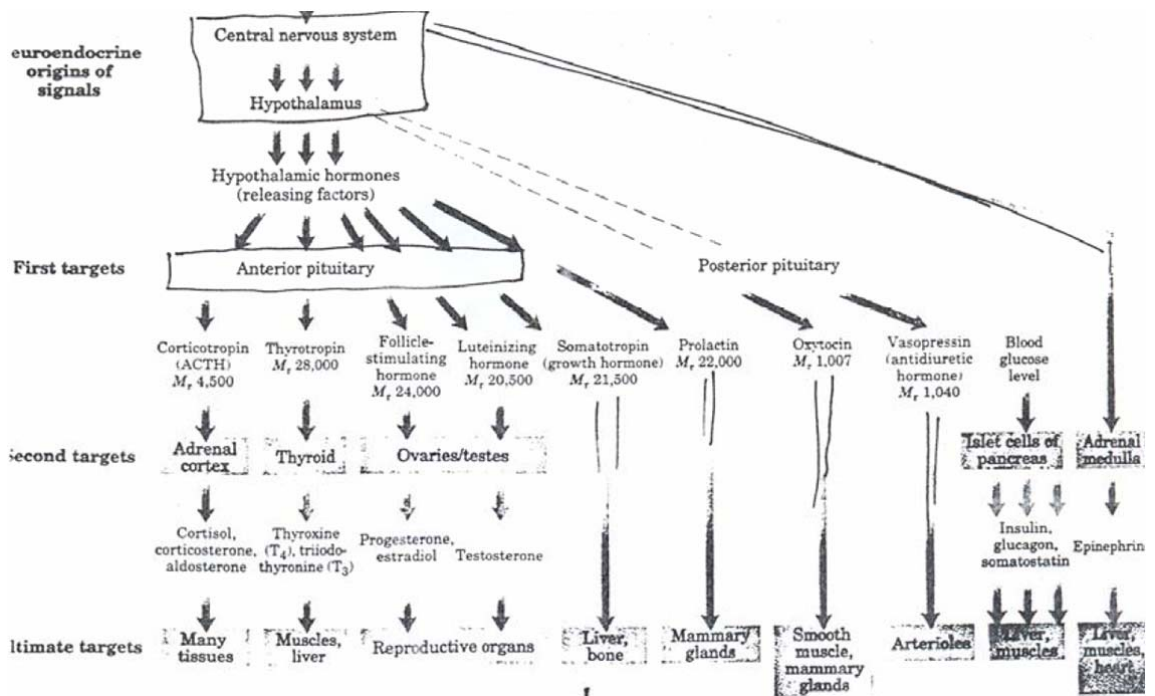








ACTH	Adrenocorticotropic hormone	GH	Growth hormone
ANF	Atrial natriuretic factor	IGF-I	Insulin-like growth factor-I
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	LH	Luteotropic hormone
CBG	Corticosteroid-binding globulin	LPH	Lipotropin
CG	Chorionic gonadotropin	MIT	Monoiodotyrosine
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	MSH	Melanocyte-stimulating hormone
CLIP	Corticotropin-like intermediate lobe peptide	OHSD	Hydroxysteroid dehydrogenase
DBH	Dopamine β -hydroxylase	PNMT	Phenylethanolamine-N-methyltransferase
DHEA	Dehydroepiandrosterone	POMC	Pro-opiomelanocortin
DHT	Dihydrotestosterone	SHBG	Sex hormone-binding globulin
DIT	Diiodotyrosine	StAR	Steroidogenic acute regulatory (protein)
DOC	Deoxycorticosterone	TBG	Thyroxine-binding globulin
EGF	Epidermal growth factor	TEBG	Testosterone-estrogen-binding globulin
FSH	Follicle-stimulating hormone	TRH	Thyrotropin-releasing hormone
		TSH	Thyrotropin-stimulating hormone



جدول خصوصیات کلی دسته‌های هورمونی.

گروه I	گروه II	
استروئیدها، یدوتیروئیدها، گلیکوپروتئینها	پلی‌پتیدها، پروتئینها، گلیکوپروتئینها، کاتکلامینها	انواع
لیوفیل	هیدروفیل	حلالیت
دارد	ندارد	پروتئین ناقل
طولانی (ساعتها تا روزها)	کوتاه (دقایق)	نیمه عمر
داخل سلولی	غشای پلاسمایی	پلاسمایی
گیرنده	گیرنده	گیرنده
کمپلکس گیرنده-هورمون	Ca^{2+} , cGMP, cAMP	واسطه
	متابولیت‌های فسفوپروتئین‌های پیچیده، آبشارهای کیناز	

جدول	طبقه بندی هورمونها براساس مکانیسم اثر آنها.	جدول	طبقه بندی هورمونها براساس مکانیسم اثر آنها.
ب) پیک ثانویه cGMP:	فاکتور ناتریوریک دهلیزی (ANF) اکسید نیتریک (NO)	۱. هورمونهایی که به گیرنده های داخل سلولی متصل می شوند	آندروژنها کلستریول (1,25(OH) ₂ -D ₃) استروژنها گلوکوکورتیکوئیدها مینرالوکورتیکوئیدها پروژستینها اسید رتینوئیک هورمونهای تیروئید (T ₄ و T ₃)
ج) پیک ثانویه کلسیم یا فسفاتیدیل اینوزیتولها (با هر دو):	استیل کولین (موسکارینی) کانکلامینهای ۱ آدرنژیک آنژیوتانسین II هورمون آنتی دیورتیک (ADH؛ وازوپرسین) کوله سیستوکیکین گاسترین هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) اکسی توسین فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) ماده P هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)	۲. هورمونهایی که به گیرنده های سطح سلول متصل می شوند	الف) پیک ثانویه cAMP: کانکلامینهای ۲ آدرنژیک کانکلامینهای ۳ آدرنژیک هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) هورمون آنتی دیورتیک (ADH) کلستونین گنادوتروپین جنفی انسان (hCG) هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) هورمون محرک فولیکولها (FSH) گلوکاگن لیوتروپین (LPH) هورمون مولد جسم زرد (LH) هورمون محرک ملانوسیتها (MSH) هورمون پاراتیروئید (PTH) سوماتواستاتین هورمون محرک تیروئید (TSH)
د) پیک ثانویه نوعی آبخار کیناز یا فسفاتاز:	سوماتوماوتروپین جنفی (CS) فاکتور رشد اپیدرم (EGF) اریتروپویتین (EPO) فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) هورمون رشد (GH) انسولین فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGF-II, IGF-I) فاکتور رشد اعصاب (NGF) فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) پرولاکتین (PRL)		

جدول تنوع در ذخیره سازی هورمونها.

هورمون	موجودی اندوخته در سلول
استروئیدها و 1,25(OH) ₂ -D ₃	هیچ
کانکلامینها و PTH	ساعتها
انسولین	روزها
T ₄ و T ₃	هفته ها

ویروس شناسی

جلسه ۱

ویروس :

✓ ساختمان :

○ ژنوم :

➤ DNA

➤ RNA : حاوی باقی مانده غیرفعال ریبوزوم • قطبی یا غیرقطبی

○ Capsid : مونومر = Capsomer • جنس = پروتئین

➤ تقارن :

• انواع تقارن : ۳ نوع

○ ۲۰ وجهی = icosahedral : ۱۲ محور عمودی + ۳۰ محور منعطف • دستجات ۵ یا ۶ تایی • آدنووایروس ها

○ مارپیچی = Helical : واحدهای Prot به صورت متناوب متصل به اسید نوکلئیک • آنفلوآنزا

○ پیچیده = Complex : آبله (Pox)

• عوامل موثر بر تقارن : تعداد و سایز Prot کپسومر • روش تکثیر • راه انتقال • بافت هدف • پاتوژنتیسیته • وجود یا عدم وجود

میزبان مخصوص • وجود یا عدم وجود ناقل Pro های غیرساختاری و ساختاری

• روش تعیین : میکروسکوپ الکترونی • میکروسکوپ ؟ • کریستالوگرافی با اشعه X

○ برخی حاوی :

➤ Envelope : جنس : لیپید • باعث ↑ حساسیت به دما

➤ Tegment : بین Envelop و Capsid • هرپس

✓ دما : 37°C ↓ دما ↓ قدرت بیماری زایی • دما ↑ مرگ ویروس

✓ PH : ۵-۷ • استثنا : در معده Entrovirus ها

✓ ↑ پایداری = نمک در کنار ویروس • مثال : کلرومیتزیوم در ارتووایروس و پاراوایروس • سولفات سدیم در هرپس

✓ Radiation :

○ UV : ایجاد دیمر T-T ← تخریب و غیرفعال کردن ویروس

○ γ : اشعه یونیزه ← غیرفعال کردن ویروس

✓ حساسیت به رنگ های حیاتی :

○ Toluidin blue

○ Perflavin

○ Neutral Red ← اتصال به ژنوم ویروس • حساسیت به نور مرئی (Photo dynamic inactivity)

✓ راه ورود به بدن :

○ مادر به جنین • پوست • تنفس • غشای مخاطی • گوارش • نورون

✓ عوامل موثر بر بیماری ویروسی :

○ نوع ویروس • مقدار ویروس • راه انتقال • عفونت قبلی ویروس • فاکتور ژنتیکی میزبان • وضعیت سیستم ایمنی فرد • مقاومت ویروس

✓ ویروس و سرطان :

○ Epstein BaRR : لنفوما • سرطان نارومارنکس

○ هرپس : Kaposi Sarcoma

○ Hep B & C : سرطان کبد

○ Papilloma Virus Gentom : سرطان Cervix • ایجاد زگیل

✓ اولین عامل ویروسی :

- با قابلیت فیلتر شدن ← عامل Foot & Mouse disease در حیوانات
- به عنوان عامل بیماری زایی در انسان که فیلتر شد ← ویروس تب زرد

■ ۱۹۱۵ ← شناسایی باکتریوفاژ

ویروس : انگل اجباری درون سلولی

ویروس کامل : Nucleocapsid + Envelope (Capsid + ژنوم)

Viremic = رسیدن ویروس از طریق خون به بافت مورد نظر

Virion = ویروس = واجد بیماری زا و دارای یک سری تغییرات

defective = ویروس اقماری = Satellite ← برای رشد و تکثیر وابسته به ویروس دیگر

روش مشاهده ← میکروسکوپ الکترونی

راه تشخیص : میکروسکوپ الکترونی • ضریب رسوب به دنبال سانتریفوژ در محلول کلروسدیم • فیلتر با قطر منافذ مشخص • تشخیص تقارن با میکروسکوپ • غلظت Cl^- ← مقدار کلر برای از بین بردن باکتری کمتر از ویروس • فرمالدهید ← غیرفعال کننده ویروس با حفظ خاصیت آنتی ژنیک (واکسن سازی)
 مبنای طبقه بندی جدید ویروس ها : نوع ژنوم (DNA/RNA , تعداد رشته ها) • اندازه و سایز ژنوم • قطبیت ژنوم • Segmented یا No segmented بودن ژنوم • درصد گوانین به سیتوزین (Q / C)

روش نگهداری ← فریز کردن

Detergent :

- کاهش کشش سطحی ← Ionic • مثال : SDS سدیم دو دسیل سولفات
- حل شدن لایه لیپیدی ← Nonionic • مثال Triton - x - 100
- حساسیت بیشتر تک رشته ای ها نسبت به دو رشته ای ها ← Formaldehyde

ضد عفونی کننده ها :

- ترکیبات یونی آلی + ترکیبات ۴ تایی آمونیوم (AQC)
- هیپوکلریت سدیم + گلو تار آلدئید + فرمالدئید

استریل کردن :

- اتوکلاو
- گاز اتیلن اکسید
- اشعه γ

Effective Antiseptic :

- اتانول ۷۰٪
- ترکیبات Iodophore
- Chlore hexidine ← تاثیر روی Envelope داروها

Viroid : شبیه ویروس • مولکول کوچک با توانایی همانند سازی خود به خود • پاتوژن گیاهی • ژنوم : RNA تک رشته ای • سایز : 240-375 nm

Priion : فاقد اسید نوکلئیک • فقط Prot • پاتوژن با قابلیت سرایت • توانایی تغییر پس از ترجمه • امکان انتقال ارثی بیماری

Crutz feldt jakob ← بیماری اسفنجی در گاوها

قطبیت ویروس :

- + : به محض ورود به بدن ← نقض mRNA ← ترجمه ← قدرت عفونت زایی ↑ Picorna Virus
- - : به محض ورود به بدن ← از بین رفتن قدرت بیماری زایی ← Rhobdo Virus • آنزیم واسطه ای مانند RNA Replicase بخواهد یا به کمک ویروس دیگر برای الگو برداری احتیاج داشته باشد .

مراحل تکثیر : اتصال ← ورود به صورت بیگانه خواری (Engulfment یا Viropexis) ← پوشش برداری (Uncoating) ← تکثیر (Multiplication) ← کنار هم رفتن اجزای سازنده (Assembly) ← خروج ویروس کامل (Release)

Latent Infection = عوارض دیررس : در Papilloma , Retro Virus , Herpes • بیماری مزمن و پایدار ← به علت تغییرات آنتی ژنیک می توانند از سیستم ایمنی فرار کنند .

اختلال در شناسایی ویروس : تغییرات در Ag های سازگاری سنجی کلاس I (MMCI)

■ بین HIV و Kaposi Sarcoma ارتباط مستقیم دیده شده است .

جلسه ۲

روش های تشخیص بیماری ویروسی :

: Direct Examination

۱. **Antigen Detection**: مستقیماً به دنبال Ag • تست هایی که به این روش انجام می شوند عبارتند از :

a. Immunofluorescence

b. ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

۲. **Electron Microscopy**: شناسایی شکل و مورفولوژی ویروس

a. **Immune Electron Microscopy**: همراهی Ab با آزمایش • اختصاصیت بیشتر نسبت به Electron Microscopy

b. مثال ها :

i. **Rota Virus**: مولد اسهال زمستانی • شبیه چرخ درشکه در نمونه مدفوع

ii. **زونا**: وزیکول نزدیک قسمت های عصبی پوست • عامل: VZV (Varicella Zoster)

iii. **زگیل**: عامل: Papilloma Virus • ابتدا برجستگی سفت و آبدار ولی بعداً خشن و سخت بدون مایع

۳. **Light Microscopy**: مشاهده تاثیرات رشد ویروس در سلول میزبان = CPE (Cell Cytopathic Effect) • امکان مشاهده inclusion body ها = تجمع Prot های

کپسید ویروس ها

۴. **Viral Genome detection**: امکان شناسایی ژنوم ویروس • روش ها: PCR, Hybridization (شناسایی ژنوم به کم Probe نشان دار شده)

: Indirect Examination

: Cell Culture ۱.

a. به دنبال دو چیز :

i. Cell Cytopathic Effect

ii. Hemadsorption: اضافه نمودن سوسپانسیون RBC به سلول آلوده, اگر ویروس در نمونه باشد RBC جذب محلول آلوده می شود.

b. انواع :

i. کشت از سلول های اولیه: بهترین • انتخاب مستقیم یک بافت ← سپس homogenized یا سه لایه کردن • مثال: Monkey Kidney Cell

Line

ii. **Semi Continuous** (نیمه متوالی): ایجاد تغییراتی که سلول پس از جداسازی از بافت به سمت مسیری برود که وابسته به کنترل سلول نیست و

هنوز سرطانی نشده • مثال: سلول های کلیه جنینی, فیبروبلاست های پوستی

iii. **Continuous** (متوالی): ساده و به صرفه تر • تهیه سلول از بافت سرطانی • مثال: HeLa, Vero, Hep2, LLC MK2, MDCK

۲. **Egg** (تخم جنین دار): تزریق نمونه به کوریو آلانتوئیک زیر پوسته ی آهکی تخم مرغ ← ایجاد Pack در پوسته + تشکیل Hemagglutination + ایجاد Inclusion

body در اندام های جنینی

۳. تزریق به حیوان آزمایشگاهی ← بررسی ارتباط MS با ویروس ها

Serology Test: پی بردن به وجود عفونت ویروسی با توجه به تفاوت در تیتراژ Ab در برابر عفونت فاز حاد و فاز مزمن. مثال ها :

• Enzyme Immunosorbent Assay ← EIA

• Radio Immunosorbent Assay ← RIA

• **CST = Complement Fixation Test** = فیکساسیون کمپلمان یا ثبوت مکمل

• روش های ایمنوفلورسسانس

• **Neutralization** (خنثی سازی): روش هایی که بدن برای از بین بردن ویروس استفاده می کند • توانایی شناسایی Ab ← امکان شناسایی عفونت ویروسی

• **RIBA** ← Recombinant Assay ← پی بردن به Ag های نوترکیب با کمک Ab های نوترکیب

مکانیسم عمل داروهای ضد ویروسی :

✓ ممانعت از ورود ویروس

✓ جلوگیری از تکثیر DNA یا RNA ویروس

✓ جلوگیری از نسخه برداری از cDNA یا Transcriptase ها

✓ ایجاد اختلال در عملکرد آنزیمی به اسم پروتئاز ویروسی

جلوگیری از DNA سازی ویروس : ساختمان دارو : شبیه نوکلئوزیدها • کاشف : Elion • مهمترین داروی های گروه : **Acyclovir** (به صورت پماد , رایج ترین , درمان HSV1 و HSV2 , شباهت ساختاری با deoxyguanosine) , Gancyclovir و Idoxuridine .
 جلوگیری از عمل پروتئازهای ویروسی : اختلال عملکرد پروتئازهای HSV1 و HSV2 • مهمترین داروهای گروه : Indinavir و Saquinavir
 جلوگیری از اتصال ویروس به سلول میزبان : مثل Zana mivir ← مانع اتصال ویروس آنفولانزا
 جلوگیری از uncoating : مثل

- ✓ { **Rimantadine** و **Amantadine** } ← جلوگیری از پوشش برداری آنفولانزای Type A
- ✓ **Foscarnet** ← شباهت : پیروفسفات معدنی • جلوگیری از تکثیر HSV , Cytomegalo Virus , Varicella Zoaster , EBV (Epstein Barr Virus)
- ✓ **Methisazone** ← قبلا برای درمان آبله کاربرد داشت • کاربرد امروزی ندارد .

اینترفرون ها :

• **Type I :**

- عمل خیر اختصاصی • پایدار در PH=2 .
- انواع :
- α : تعدد الل ژنی • ایجاد توسط لکوسیت
- β : یک ژن • ایجاد توسط فیبروبلاست و سلول های اپی تلیال
- مکانیسم اثر :
- تحریک سلول آلوده ← تولید آنزیم (2' 5' oligoadenylate synthetas) ← اختلال در همانند سازی DNA
- افزایش بیان MHC I در سطح سلول آلوده
- افزایش فعالیت NK cells
- جلوگیری از تکثیر درون سلولی ویروس

• **Type II :**

- γ : لنفوسیت کمکی تیپ I (TH1) ← ایجاد توسط ماکروفاژ • تفاوت در نوع قندها • تداخل در انتقال پیام حاصل از نسخه برداری از ژنوم ← جلوگیری از رسیدن پیام تکثیر به هسته سلول
- در PH=2 پایدار نیست • اختصاصی • عمل اختصاصی روی فاکتورهای نسخه برداری و انتقال پیام . مثل ← فسفریلاسیون سیکل STAT – JAK'

واکسیناسیون :

- ۲ نوع : ویروس کشته شده • ویروس زنده ضعیف شده
- مثال :
- **Hep B** ← واکسن نوترکیب • \uparrow IgA مخاطی
- **Polio** :
- فرم کشته شده = polio Salk ← تزریق
- فرم ضعیف شده = Polio Sabine ← خوراکی

■ نکات :

۱. VZV (عامل زونا) از خانواده ی HSV است (HSV = Herpes Simplex Virus) که HSV I عامل تبخال و HSV II عامل هرپس تناسلی است .
۲. مشکلات کار با میکروسکوپ الکترونی : قیمت • نیازمندی به وسایل خاص , فرد ماهر و تعداد زیادی از پارتیکل ویروسی • حساسیت بالایی ندارد .
۳. تغییرات CPE : متورم شدن سلول ها (Ballooning of Cells) ← تشکیل Syncytia (CPE در اثر اضافه شدن نمونه آلوده به ویروس به کشت سلولی ایجاد شده)
۴. عوامل ایجاد Syncytia :

 - a. **RSV (Respiratory Syncytial Virus)**
 - b. **Mumps (اوریون)** ← هم عامل Syncytia و هم عامل hemadsorption
 - c. **Measles**

۵. کشت سلولی و مشکلات : زمان طولانی • حساسیت و اختصاصیت کم • نیاز به تعداد زیادی از نمونه • آمادگی محیط کشت به آلودگی باکتریال • بعضی قابلیت کشت ندارند (Hep B , ویروس اسهال , Paravirus , Papilloma Virus)
۶. برای جداسازی Rubella (سرخچه) از سرخک (Measles) از روش کشت استفاده نمی شود .

۷. معمولاً در عفونت های فاز حاد اولین Ab , IgM است و در سمت فاز مزمن IgG افزایش می یابد (IgG ۲ هفته بعد از فاز حاد , یعنی همزمان با Max بودن IgM) (بعد از تولید IgG , IgM شروع به کاهش می کند)
۸. **Max : IgM < IgG**
۹. مشکلات تست سرولوژی :
- برای پی بردن به تفاوت فاز حاد و مزمن باید تفاوت تیتراژ Ab ۴ بار افزایش یابد که این ممکن است طول بکشد .
 - بروز واکنش های متقاطع : به دلیل شباهت ساختاری Ag ممکن است بر علیه مشابه ها یک Ab ایجاد شود ← تشخیص اشتباه می شود ← مثال : زونا و تبخال • اورپون و سرخک
 - تشخیص اشتباه نقص ایمنی ژنتیکی مثل SCID • عدم تولید Ab با عفونت ویروسی مثل HIV
 - تشخیص اشتباه بیماری های Autoimmune مثل SLE با بیماری های عفونی مثل Mononucleosis
۱۰. در reinfection بیماری در فاز مزمن ← IgG ↑ و قسمت خاطره ی سیستم ایمنی پاسخگو است .
۱۱. روش های ایمونوفلوئورسانس :
- مزایا : سرعت
 - مشکل : پایین بودن حساسیت • نمونه آماده سازی و نمونه برداری سخت و وقت گیر .
۱۲. بهترین روش : روش مولکولی به خصوص PCR
۱۳. روش های مولکولی : Dot – blot • Southern blot • in-situ hybridization • PCR • DNA chip • LCR (Ligase Chain Reaction) • روش های تقویت اسید نوکلئیک (NASBA) (Nucleic Acid Sequenced Based Amplification)

■ داروها :

۱. **Acyclovir** : چون 3'-OH آزاد جهت اتصال بازهای بعدی به زنجیره DNA که در Deoxyguanosine است را ندارد باعث توقف تکثیر می شود .
۲. داروهای ضد ویروسی طولانی مدت مصرف نشود .
۳. چون در ساختمان غشای آنفولانزای Type A پروتئین M وجود دارد که برای جابه جایی یون ها کانال هایی ایجاد کرده , این Prot در Type B نیست . پس دارو فقط روی Type A موثر است .
۴. Uncoating :

 ۱. پولیو ← بعد از اتصال به میزبان به طور کامل کپسید را خارج از سلول از دست نمی دهد .
 ۲. ویروس بدون پیلوس و ویروس پوشش دار ← از دست دادن کپسید داخل سیتوپلاسم سلول
 ۳. زئوویروس ها ← Uncoating ناقص ← ورود نوکلئوکپسید به سلول

۵. گسترش عفونت های هیپاتیتی با اینترفرون ها جلوگیری می شود .
۶. DNA ویروس ها کمتر از RNA ویروس ها تولید اینترفرون را تحریک می کنند .

جلسه ۳

ترتیب و پسوند تقسیم بندی ویروس ها :

- Order ← Virales
- Family ← Viridae
- Subfamily ← Virinae
- Genus ← Virus
- Species

: **Myxoviridae**

- Myxo = مخاط ← ورود از طریق مخاط تنفسی
- خصوصیات : RNA با قطبیت منفی • پوشش • آنتن ← Glycoprotein • تقارن ← مارپیچی (helical)
- شامل : Orthomyxoviridae و Paramyxoviridae

: **Paramyxoviridae**

- تنوع بیماری به علت تنوع زوائد گلیکوپروتئین (Q , همآگلوتینین (H = Hemagglutinin) , F , نورآمینداز)
- ۳ جنس :
- Morbillivirus ← Rubeola (measles) = سرخک ← HG
- Pneumovirus ← RSV ← G
- Paramyxovirus ← پارآنفلوانزا , اوربیون ← HNF

: **Orthomyxoviridae**

- زوائد گلیکوپروتئین : همآگلوتینین • نورآمینداز
- علت تنوع میزبان : زوائد گلیکوپروتئینی (نکته ۶) • مرغی : H₅N₁ • خوکی : H₁N₁
- تغییرات آنتی ژنیک زیاد : قطعه قطعه بودن RNA
- علائم مبهم :
- گاهی اشتباه می گیرن با Rhinoviruses (سرماخوردگی) , { Adenoviruses , Strep. Pneumonie } (پنومونی)
- گاهی گوارشی ← H₁N₁ ← تب , لرزه , اسهال و استفراغ
- دارو :
- **Amantadine & Rimantadine** : تاثیر در فاز Uncoating • زمان مصرف ← روز اول (۶ ساعت ورود ویروس طول می کشد تا سلول را بکشد)
- **Relenza (Zanamivir)**
- **Tamiflu (Oseltamivir)** ← تاثیر در فاز خروج
- واکسن برای : بیماران خاص • خانم باردار (۳ ماهه به بعد) • زیر ۵ سال • بالای ۶۵ سال

سرخک :

- بیماری عفونی عمومی • ماکول و پاپول
- ورود از راه تنفس ← حرکت قسمت های دیگر توسط خون (Viremi)
- تماس ویروس با سلول های التهابی در خون ← اتساع عروق ← لکه قرمز صاف (ماکول) ← ایجاد التهاب توسط سیستم ایمنی در جداره عروق ← برجستگی ← پاپول
- عوارض : آنسفالیت • SSPE • پنومونی (کشت سلولی , تیتراژ Ab)

پاراآنفلوانزا :

- عفونت قسمت فوقانی و تحتانی تنفس • در کودکان رایج تر ← زیر ۴ سال
- عامل : Laryngotracheobronchitis , Bronchitis , Pharyngitis = خروسک

اوربیون :

- کاملاً مسری ← بچه های ۴ دست و پا (مهد کودک)

- عفونت سیستمیک
- ورود به لنف بناگوشی ← تورم ← از یک هفته قبل ناقل بوده و تا ۹ روز بعد هم ناقل است .
- می تواند برود به ← مننژ • پانکراس • سیستم اورژنتال
- واکسن مهم است ← زمان : ۱۸ ماهگی با MMR • چون درمان ندارد
- ممکن است بدون علامت باشد • در پسرها عقیمی ایجاد می کند .

RSV :

- عفونت ملایم تر از پارا آنفولانزا • تب ← علت : سایتوکاین های سیستم ایمنی • تکثیر در قسمت های مختلف مخصوصاً CNS و مننژ • ماکول و پاپول

تفاوت سرخک و سرخچه :

- سرخک : دانه های صدفی صورتی نقاط کوپلیک ← داخل دهان روبروی دندان های آسیا • Mixoviridae • قطبیت RNA ← - • تقارن ← Helical (مارپیچ)
- سرخچه : دانه ها ← شبیت گوش به همراه تورم غدد لنفاوی • Togaviridae • قطبیت RNA ← + • تقارن ← Cuboidal (مکعبی)

شباهت سرخک و سرخچه : RNA یک قطعه ای

Corona Viridae ← Corona Viruses :

- RNA • اتصال به اسید سیالیک میزبان • فصل شیوع ← زمستان • راه ورود ← ذرات معلق تنفسی
- تاجی شکل = Crown ← به علت زوائد گلیکوپروتئینی بزرگ • دارای Envelope ← حساس به ضدعفونی کننده ها (الکلی)
- نوکلئوپروتئین ← مارپیچ ← تقریباً مثل Mxoviridae
- Prot های متنوع ← با عملکردهای متنوع ← Spike : S • Envelope : E (گاهی اوقات AE) • Membrane : M • Nucleocapsid : N
- عامل بیماری :

○ یک سوم کل Common Cold

○ Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ← سرماخوردگی حاد شود و بیماری تنفسی حاد را ایجاد کند .

عوامل سرماخوردگی (که می توانند بدون هیچ علامتی هم کلونیزه و دفع شوند) :

- Picorna Viridae ← Rhinovirus • Echoviruses • Coxsackievirus
- Corona Viridae ← Corona Virus

Corona Virus : علائم :

۱. بینی باد کرده سرخ و براق ← Localized شدن ویروس در سلول های بینی و حمله سلول های ایمنی و تجمع آن ها ← سلول های اپی تلیال نکروز می شوند و با آبریزش دفع می شوند ← اگر با باکتری های فلور طبیعی Mix شود ترشح شفاف می شود ترشح سبز چرکی بدبو ← می تواند گلودرد و پنومونی بدهد .
۲. تب ← در اثر سایتوکان های سلول های ایمنی

نکات :

۱. تفاوت پارامیکسوویریده با ارتومیکسوویریده :

عنوان	Ortho	Para
RNA	چند قطعه (۸ تایی معمولاً)	یک قطعه
محل تکثیر	هسته	سیتوپلاسم
تغییرات آنتی ژنی	زیاد	کم
بیماری	فقط آنفولانزا	متنوع (سرخک ، اوریون ، پاراآنفولانزا ، RSV)

۲. تغییر در RNA = تغییر در ساختمان نورآمینداز و هماگلوئین ← علت ایجاد سروتیپ های مختلف در ویروس آنفولانزا

۳. تیپ های آنفولانزا : A ← مثل سروتیپ خوکی • B • C

۴. تیپ : ترکیبات مختلف نوکلئوپروتئینی

سروتیپ : زوائد گلیکوپروتئینی

۵. واکسن قبل از سفر ← واکسن سروتیپ شایع در منطقه سفر برای پیشگیری
۶. مورفولوژی ویروس :
- a. آنتن :
- i. هماگلوآنتینین ← شناسایی سلول مرگی ، خوکی ، انسانی
- ii. نورآمینیداز ← عامل پاره شدن سلول میزبان و خروج پس از تکثیر در میزبان
- b. پوشش لیپیدی ← ↑ حساسیت ویروس به صدفونی کننده ها (الکلی)
- c. پروتئین های داخلی دخیل در تکثیر یا پوشش برداری
- d. نوکلئوپروتئین ها که همراه با RNA هستند .
۷. تغییر آنتی ژنیک Shift ← تغییرات زیاد و بزرگ باعث تغییر میزبان ، دوره و نوع بیماری شده .
۸. انواع تغییرات آنتی ژنیک : Shift ← تغییر کلی • Drift ← تغییر جزئی
۹. چند نکته که دکتر فلاح گفتند راجع به تکثیر ویروس :
- a. هماگلوآنتینین عامل شناسایی سلول میزبان توسط ویروس
- b. پروتئین M_1 و M_2 بیشترین تاثیر در Uncoating
۱۰. مواجهه با ویروس ← ظهور علائم ← End ^{7 روز}
۱۱. ماکول = اتساع مویرگ ← لکه های قرمز رنگ صاف
۱۲. پاپول = التهاب سلولی ← تجمع سلولی اطراف عروق ← برجستگی
۱۳. MMR ← Measles , Mumps , Rubella ← ۱۸ ماهگی تا ۲ سالگی تزریق • ویروس زنده ی ضعیف شده
۱۴. SSPE (Subacute Sclerosing Panencephalitis) ← علت : سرخک • عقب ماندگی ذهنی ، عصبی ، اسکروز پیش رونده
۱۵. چرا واکسن سرخچه : چون در دخترها ممکن است هنگام بارداری آلوده شوند و جنین ناهنجاری داشته باشد یا بمیرد .
۱۶. انجام تست Ab برای سرخک : تیترا بالا ← مخصوصاً در هنگام تب • معمول نیست .
۱۷. چرا واکسن سرخک :
- a. Side Effect بر CNS : انسفالیت • پارانسفالیت اسکروز دهنده تحت حاد (می توانند Fatal و کشنده باشند) • پنومونی
- b. بهتر است واکسن از ۶ ماه به بعد که Ab های مادری کم می شود تزریق شود و الان ۹ ماهگی و ۱.۵ سالگی تزریق می شود .

جلسه ۴

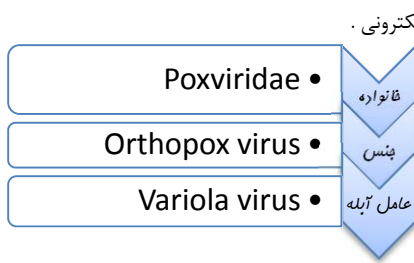
۱. هرگونه التهاب بافت کبد = هپاتیت
۲. برخی ویروس ها در مسیر بیماری زایی شان می توانند هپاتیت ایجاد کنند : EBV (EpsteinBath Virus) • CMV (Cytomegalo Virus)
۳. علت مقاومت none envelope ها نسبت به ضدعفونی کننده ها ، ... ← Envelope ، ۲ لایه فسفولیپیدی دارد و چربی ماده ی اولیه مناسبی برای اتر و الکل است و در آن حل می شود .
۴. اگر ویروس RNA ناقص داشته باشد ← قادر به همانند سازی مستقل نیست و باید همزمان و یا بعد از آلودگی با ویروس دیگر باشد مثال HDV باید همزمان یا بعد از آلودگی با HBV باشد .
۵. HAV :
 - a. تنها ویروس با قابلیت کشت در محیط سنتتیک ← محتوای محیط : بافت کلیه میمون
 - b. دوره کمون (۱۵ تا ۴۵ روز) ← بروز علائم اولیه = Prodromal Symptom (درد شکمی ، تهوع ، استفراغ ، تب ، سردرد) ← فاز زردی (Icteric) یا ممکن است مرحله Icteric را دور بزند که به آن Jaundice می گویند (دوره ۲ تا ۳ هفته)
 - c. پس از ابتلا مصونیت دارد • مرگ و میر پایین دارد • چون ناقل ندارد خوش خیم است
 - d. پیش گیری : دفع صحیح فاضلاب • استفاده از آب تصفیه شده • ضدعفونی سطوح و ظروف با ضدعفونی کننده مثل هیپوکلریت سدیم با غلظت کم • استفاده از ایمونوگلوبولین یا گاماگلوبولین جهت کنترل بیماری در ابتدای بیماری
۶. HDV :
 - a. شاخص های سطحی ویروس محصور شده با HBS-Ag ←
 - b. ابتلا همزمان با Hep B یا بعد از ابتلا به Hep B
 - c. بسیار کشنده ← مبارزه با دو ویروس همزمان
 - d. پیش گیری ←
 - i. واکسن Hep B تا حدی برای این نوع هم پیش گیری کننده است ← شاخص HDV توسط B پوشیده شده و ناقص است و وقتی B نتواند بگیرد D هم نمی گیرد
 - ii. تا حدی ایمونوگلوبولین اختصاصی
۷. HCV :
 - a. عمدتاً متعاقب انتقال خون ← افزایش بیماری علی رغم کنترل شدید ← تغییر راه انتقال به : دیالیز • تاتو کردن • معتادان تزریقی
 - b. زردی کمتر نسبت به A و B دارد .
 - c. ناقلین مزمن بیشتری دارد ← علت مهم بودن بیماری
 - d. افزایش دوره ای آنزیم های کبدی : SGPT • SGOT • Alkaline Phosphatase
 - e. پیش گیری : کنترل نمونه خون
۸. HEV :
 - a. انتقال : از طریق خوراکی
 - b. مرگ و میر در خانم های باردار ↑
 - c. اپی دمیک در مناطق خاور دور مثل کامبوج
 - d. پیش گیری : آب تصفیه شده • ایمونوگلوبولین اختصاصی
۹. HBV :
 - a. ۳ فرم در خون :
 - i. Small Spherical (بیشترین درصد در خون)
 - ii. Tubular Or Filamentous
 - iii. Large Spherical : تنها فرمی که دو رشته DNA دارد • نام دیگر : Dane Particle (نام کاشف)
 - b. Ag های ارزشمند :

- i. HBS-Ag ← + = ناقل یا بیمار
- ii. Core Ag = HBC-Ag ← در مرکز ویروس
- iii. HBE-AG ← مشتق شده از envelope
- c. همانند سازی منحصر به فرد :
- i. DNA ۲ رشته ای حلقوی ناقص ← DNA پلی مرز ← دو رشته کامل از DNA الگو برای سنتز RNA (قطبیت +) ← Reverse Transcriptase ← DNA دو رشته ای ناقص
- ii. علت پیچیده بودن : همزیستی ویروس در کروموزوم سلول میزبان (کبد)
- d. **Ag های سطح سلول کبدی آلوده** (که اول در نوکلئوکپسید هستند) : HBE و HBC ← اگر شناسایی شوند فعال شدن T سایتوتوکسیک ← انهدام و نکروز سلول کبدی
- e. **علائم خارج کبدی** ← مربوط به کمپلکس HSB Ag-Ab ← رسوب در سینوویوم مفاصل , جدار عروق , گلومرول , کلیه ← درد مفصل • کهیر • خارش پوست • علایم کلیوی
- f. دوره کمون (۵۰ تا ۱۸۰ روز) • زردی ۶ هفته
- g. دارای یک سری عوارض خاص به علت طولانی بودن فازهای مختلف :
- i. Fulminant hepatitis ← نکروز شدید بافت رتیکولر کبد ← ۶۰ تا ۹۰ درصد مرگ
- ii. Chronic carear :
۱. بهبود از بیماری ولی ناقل بالقوه برای افراد سالم دیگر ← دارای HBS⁺ Ag
۲. ۲ عارضه (توضیح در نکته ۱۲) : Chronic Persistant Hep • Chronic Active Hep (CAH)
۱۰. **مرحله زردی یا Icteric** : مرحله ایست که این تصور را بوجود آورده که هیپاتیت حتماً با زردی همراه است .
۱۱. **Icteric** :
- a. رسوب بیلی روبین در ملتحمه چشم و پوست
- b. تغییر رنگ مدفوع ← خاک رسی و ادرار ← تیره و به رنگ چای
- c. عارضه ی Kemicterus (بیلی روبین $\frac{30 \text{ mg}}{100}$) ← نیاز به تعویض خون • فاز مانیتورینگ شدید
۱۲. **Chronic Carear**
- a. **Chronic Persistant Hep** : بزرگی کبد (خوش خیم) • ↑ آنزیم کبدی • دوره بیماری طولانی ← عمدتاً ۲ سال
- b. **Chronic Active Hep (CAH)** : نکروز حاد کبد • مستعد سیروز کبدی • فرد اگر زنده بماند : سرطان کبد
۱۳. **تشخیص** : وقتی مشکوک به هیپاتیت هستیم , تجویز می کنیم :
- a. HBS Ag Test
- b. اندازه گیری Anti HAV ← مخصوصا IgM
- c. اندازه گیری Anti HBC Ag ← عدم دسترسی به Ag به علت قرارگرفتن در مرکز بافت کبد :
- i. IgM ↑ : ۶ ماهه اول ← فاز حاد
- ii. IgG ↑ : ۵ ماهه دوم ← فاز مزمن
- d. اندازه گیری Anti HCV ← به علت خطر ناقل بودن و سرطانزایی و مرگ و میر زیاد
- e. اندازه گیری SGPT & SGOT ← فاز حاد Hep B ← تا ۴ برابر بیشتر ← اگر مقدار به ۲۰۰ هزار برسد = تخریب شدید بافت کبد
- f. Liver Biopsy : برای تشخیص شدت بیماری • به شرط CAH , اطمینان از Hep
- g. اندازه گیری Anti Virus Ab ← به روش ELISA , IF , RIA
۱۴. **فرد در فاز همانند سازی بیماری** ← پیش آگاهی بیماری :
- a. **HBC Ag** : ۹۰٪ موارد + • مثال مادر آلوده با دو فرزند :
- i. یکی Hep E دارد ← مادر در فاز همانند سازی HBC Ag مثبت داشته ← انتقال به نوزاد
- ii. یکی سالم است ← مادر در این زمان HBC Ag منفی و HBC Ab مثبت داشته ← Ab عمل دفاع را انجام داده
- b. **HBC Ab** : اگر + باشد ۱۰ تا ۱۵ درصد احتمال آلوده شدن فرزند
۱۵. فاصله زمانی برانگیخته شدن HBC Ab توسط HBC Ag ← تمام آزمایشات هیپاتیت : منفی • نام : **Windows Period**
۱۶. **درمان کلی** :

- a. کاهش فعالیت فیزیکی
 b. استراحت مطلق
 c. رژیم غذایی پرکالری و کم Prot ← متابولیسم Prot در کبد ← رژیم سبزیجات
 d. اگر خارش دارد ← استعمال Cholestyramine
 e. فرم هایی مانند CAH ← داروهایی مثل Vidatabin , Acyclovir , اینترفرون آلفا
 f. فرم پیش رونده ← دارو های کورتیکواستروئیدی + شیمی درمانی با Azathioprim با دوز کم
۱۷. انواع Hep B Vaccine : حدود ۹۰٪ پیش گیری کننده
- a. **Energix B** : امکان انتقال HIV • از پلاسمای فرد ناقل
 b. **Recombivax** : فناوری مهندسی ژنتیک در سلول مخمر • برای استفاده ترجیح داده می شود .
۱۸. استفاده از HBIG (ایمونوگلوبولین اختصاصی ضدویروس) در افراد مبتلا به Hep B :
- a. سابقه واکسیناسیون نامرتب
 b. نوزاد با مادر HBS Ag مثبت ← که در ۱۲ ساعت اول با واکسن باید تزریق شود.
 c. افراد High Risk
۱۹. Ig برای نوزاد ایمنی Passive و واکسن ایمنی فعال ایجاد می کند .
۲۰. تزریق واکسن :
- a. روز اول (۰) ← یک ماه بعد (۱) ← شش ماه بعد (۶)
 b. ۵ سال بعد از آخرین تزریق ← Booster = یادآور ← البته می گویند ابتدا عیار Anti HBS سنجیده شود . اگر
 i. $100 \leq$ High Risk ← دوز ۴ زده شود .
 ii. $100 >$ ایمن .

جلسه ۵

: Poxviridae



- ✓ افراد با تجربه با میکروسکوپ نوری شناسایی می کنند • در غیر اینصورت با میکروسکوپ الکترونی .
- ✓ شکل ذرات آجری
- ✓ اشتراک در یک آنتی ژن Snucleo protein
- ✓ تمایل به ← Epiderm

: Variola Virus

- ✓ میزبان: فقط انسان ✓ نام دیگر: Major variola
- ✓ بیماری: Small Pox = آبله ≠ آبله مرغان
- ✓ موفولوژی: بیضوی یا آجری شکل • بزرگترین ویروس • Double DNA (DNA دو رشته ای) ← تکثیر در سیتوپلاسم میزبان • دارای یک سروتیپ
- ✓ انتقال: قطرات تنفسی • تماس مستقیم با وسایل آلوده
- ✓ دوره کمون: ۱ تا ۲ هفته • ناقل بدون علامت
- ✓ ایمنی: واکسن • دائم العمر (طولانی مدت)
- ✓ تشخیص: میکروسکوپ الکترونی • کشت • بررسی AG با ایمونوفلوروسانس غیرمستقیم • سرولوژی ← Ab مخصوص ضد آبله
- ✓ غدد لنفاوی فوقانی دستگاه تنفس (تکثیر اولیه) ← ورود به جریان خون (Viraemia زودگذر) ← ورود به RE (RE = کبد, طحال, مغز استخوان و غدد لنفاوی)
- ✓ تکثیر ← ورود به جریان خون (Viraemia ثانویه) ← رسیدن به Target cell = اپی درم ← شروع علائم بیماری

: Rhabdo Viruses

- ✓ فشنگی شکل (Volet Shape) ✓ جنس ← که ۳ جنس مهمترند .
- ✓ مهمترین ← هاری (Rabies) :
- عفونت CNS • Target Cell = نورون • علائم بالینی: ۴ مرحله
- RNA تک رشته ای ← تکثیر در سلول عصبی میزبان خونگرم
- مشاهده در: لثه, شیر, ادرار, سلول عصبی
- انتقال: فردی که با ویروس کار می کند دارای زخم باشد, بزاق حیوان گاز گیرنده
- انواع ویروس: ① وحشی ← در طبیعت, دوره کمون طولانی و متغیر. ② غبروحشی: ویروس ضعیف, دوره کمون کوتاه ۴ تا ۶ روز, روی این نوع کار می شود
- میزبان: انسان یا سگ
- دارای یک Target و یک Receptor برای استیل کولین سطح سلول میزبان .
- خاصیت آنتی ژنی: ۵ پروتئین ← G Prot (گلیکوپروتئین), N Prot (نوکلئوپروتئین), WS = P Prot = فسفوپروتئین, M Prot (ماتر کلیس), L Pro RNA پلی مرز وابسته به RNA (RNA)
- مقاومت فیزیکی و شیمیایی:
 - حرارت ۵۰ به مدت ۱ ساعت ← پایدار (بیشتر شود می میرد)
 - UV ← غیرفعال می کند .
 - حلال های چربی (اتر, آنزیم پروتئولیتیک (تریپسین) ← غیرفعال می کند .
 - لتوفیلیزاسیون ← نگه داری ویروس برای سال ها
- کشت در: تخم مرغ جنین دار سلول های BHK21, سلول های دیپلوئیدی ریه ی جنین انسان و مغز موش
- ✓ اتصال به سلول میزبان ← ورود به سلول ← RNA پلی مرز وابسته به RNA خود ویروس, mRNA هایی می سازد که کد کننده Prot ویروسی هستند ← ۵ پروتئین ویروس (AG) ها ساخته می شه ← ساخت ژنوم ← قرار گرفتن در کپسید ← ساخت نوکلئوپپید ← ویروس فشنگی شکل ← خروج از طریق جواهره زدن

: Poxviridae

۱. ویرمی زودگذر ← با خون می ره به RE (رتیکولو اندوتلیال سیستم) و در آنجا شروع به تکثیر می کند.
۲. ویرمی ثانویه ← ورود ویروس از RE به خون
۳. علائم بیماری :
 - a. مقدماتی ← تب , لرز , ضعف
 - b. پوستی ← پس از ویرمی ثانویه و رسیدن به Target Cell ← دانه های پوستی • ظهور ۲ روز طول می کشد • از صورت شروع به اندام ها می رشد (generalized) • اشکال ضایعات ← ۴ فرم : ماکول , پاپول , وزیکول , پاستول
۴. فرآیند ضایعات پوستی :
 - a. قرمزی و تورم ← تجمع مایع ← ترکیدن ← خشک شدن ← ریزش پوست (انتشار ویروس) ← Scar ← بهبودی
۵. Ab ایمنی سلولی هر دو به همراه هم برای بهبودی در ویروس اولیه آبله لازمند.
۶. محیط کشت آبله ← تخم مرغ جنین دار
۷. واکسن آبله = ویروس تعدیل شده
۸. ابتلا به هر نوع ویروس آبله مثل آبله گاوی یا آبله میمونی یا آبله بوفالوئی ایمنی برای بقیه را ایجاد می کند .
۹. تفاوت Variola با بقیه در این است که Variola بیماریش Generalized است ولی بقیه Localized است .

Rhabdo virus :

۱. لئوفیلیزاسیون ← تکثیر زیاد ویروس در محیط کشت سپس در خلا و سرمای شدید قرار دهیم تا به صورت پودر درآید و در یک محفظه ی کوچک در حجم کم نگهداری کنیم .
۲. در ابتدا که پای فرد توسط حیوان گزیده می شود در محل گازگرفتگی (O) : ورود اولیه ویروس را داریم که به سلول های عضلانی مخطط است . در آنجا مختصری تکثیر دارند بعد از طریق اعصاب حسی به CNS می روند .
۳. راه انتشار ویروس : ویروس علاوه بر CNS به سایر بافت ها مثل غدد بزاقی و لنفی و مایعات بدن می روند و از این طریق خارج می شوند و انتشار می یابد .
۴. متغیر بودن دوره کمون وابسته به : تعداد ویروس وارد شده (ایمنی فرد کار خاصی انجام نمی دهد) و وسعت زخم دارد .
۵. علائم بالینی ← ۴ مرحله :
 - a. مقدماتی : ۱-۲ روز اول • علائم شبیه سرماخوردگی (گلودرد , تب , خستگی و کسل بودن , درد عضلانی) • ممکن است تهوع و استفراغ هم باشند .
 - b. مرحله حسی : احساس یک حس خاص در محل گزیدگی
 - c. مرحله تحریکی : بیمار فوق العاده تحریک پذیر به شرایط و علائم مختلف
 - d. مرحله فلجی :
 - i. مشکل شدن بلع ← اسپاسم عضلات گلو
 - ii. افزایش حالت ترس و وحشت و تندخویی و پرخاشگری
 - iii. در آخر فلجی و مرگ
۶. نقش سیستم ایمنی ← روز ۸ تا ۱۰ تازه فعال می شه که نشان دهنده ی اینه که ویروس تا به مغز نرسه , سیستم ایمنی رو تحریک نمی کنه .
۷. تشخیص آزمایشگاهی :
 - a. تعیین تیپ ویروس ← نمونه از بزاق سگ در زیر میکروسکوپ الکترونی
 - b. گزش بافت مشکوک به هاری ← تلقیح بافت مشکوک به مغز موش و سپس اتوپسی از مغز موش مرده
 - c. تشخیص اجسام نگری :
 - i. تشخیص قطعی هاری در صورت مشاهده +
 - ii. اجسام نگری : inclusion هایی که اثر ویروس بر سلول می باشند که قابل رنگ آمیزی (رنگ آمیزی سلوز) هستند و در زیر میکروسکوپ نوری به دنبال این اجسام هستیم نه ویروس .
 - d. استفاده از کشت سلولی ← محیط BHK21
 - e. سرولوژی ← بررسی تولید Ab در بدن موش
۸. هاری در کشورهای صنعتی به ندرت دیده می شود ولی در مناطق گرمسیری و جنگل هاو حاشیه ی شهرها بیشتر است . که البته مخزن هم در این مناطق است .
۹. گربه یا چنگ آلوده به بزاقش امکان انتقال هاری را دارد .
۱۰. خفاش های آلوده به دلیل خون آشامی از طریق بزاقشان فرد و حتی حیوان دیگر را آلوده می کنند .
۱۱. نباید بگذاریم فردی که هاری دارد سیستم ایمنی اش فعال شود ← پس درمان و پیشگیری همزمان باید باشد .

۱۲. پیشگیری از هاری دو حالت دارد :

a. Pre Exposure Prophylaxis :

i. تزریق برای افراد High Risk و نیز حیوانات خانگی

ii. واکسن

۱. ابتدا ← Flury ← از پاساژ مکرر ویروس در تخم مرغ جنین دار

۲. در مورد انسان ← پاساژ در تخم دیپلوئید انسانی و در آخر نیز از سلول دیپلوئید ریه رزوس استفاده شد .

b. Post Exposure Prophylaxis :

i. شستشو با بتادین و الکل یا هر شوینده ای

ii. تجویز تست ایمونوگلوبولین

۱۳. جلوگیری از عفونت ثانویه ← تجویز Antibiotics

۱۴. چرا واکسن ← فعال شدن سریع سیستم ایمنی

Rabies Treatment (درمان هاری) : Wash • Ab-IgG into Wound • Specific Anticerum • Vaccination • نگهداری و مراقبت از حیوان آلوده

جلسه ۶

Hyperviridae :

- ✓ عود مکرر ← بعد از ابتلا به طور کامل پاکسازی نمی شوند و مخفی می مانند .
- ✓ هرپس ویروس B ← بیماری زا در میمون ← Zeonose
- ✓ Herpes Virus انسانی : HSV1 • HSV2 • ZVZ (Varicella – Zoster virus) • EBV (Epstein – Barr virus) • CMV (Cytomegalo virus)
- HHV-8 • HHV-7 • HHV-6
- ✓ کپسید : متقارن ، ۱۶۲ کپسومر
- ✓ DNA : خطی ، دو رشته ای
- ✓ تقارن : ۲۰ وجهی ، مثلث های متساوی الاضلاع
- ✓ Envelope بعضی ها از ← غشا هسته میزبان • غشا هنگام خروج از سیتوپلاسم
- ✓ Prot : Tegament • بین Envelope و نوکلئوکپسید • ممانعت از پلی مورفیسیم + استارت اولیه همانند سازی
- ✓ زائده در Envelope : پروتئینی است ←

۳. GIPC ← اتصال به Prot کمپلمان

۴. GIPE ← FC Receptor

۱. GIP-B ← باند می شود .

۲. GIP – G ← تمایز HSV ۱ و ۲

- ✓ تقسیم بندی بر مبنای : علائم بالینی • گرایش به سلول • زمان تکثیر . انواع :

۱. Alpha Herpes Virinae ← HSV₁ - HSV₂ - VZV ← ضایعات وزیکولی - مخفی در سلول عصبی

۲. Gamma Herpes Virinae ← EBV - HHV8

۳. Beta Herpes Virinae ← CMV , HHV6 , HHV7

- ✓ گرایش به سلول :

۴. لنفوسیت T ← HHV7 & HHV6

۵. هنوز معلوم نیست ← HHV8

۱. اپی تلیال و فیبروبلاست ← HSV₁ & VZV

۲. سلول های مختلف مخصوصاً فیبروبلاست ← CMV

۳. لنفوسیت B ← EBV

نکته ها :

- ۱. نحوه ی تکثیر :

a. تکثیر DNA ویروس ها ۲ جور (به جز PoX Virus که تمام مراحل در سیتوپلاسم است)

i. زودرس ← در سیتوپلاسم

ii. دیررس ← در هسته

b. حالت آبخاری

اتصال به سلول ← جوش خوردن ← از دست دادن Envelope ← ورود به سیتوپلاسم به صورت نوکلئوکپسید ← Tegument شروع می کند تکثیر رو و باعث خوانده شدن ژن های α می شد ← تولید Prot α (early Ag) ← خوانده شدن ژن β ← حرکت محصولات به طرف هسته که Prot ساختمانی می گن بهشون ← خوانده شدن ژن γ ← ساخت محصولات زیاد و تجمع Prot ها دور هم ← ایجاد کپسید توخالی ← ورود ژنوم به داخل آن ← Envelope از غشا هسته می گیرد ← خروج از سلول .

۲. اضافه ی محصولات می شه یک انکلوزیون بادی در سیتوپلاسم یا هسته ← در هر ویروس به شکل خاص در می آد ← آدنوویروس : بلور کریستال • کمک به شناسایی .

۳. اولین آلودگی : ورود از فرد تبخالی به سالم ← تکثیر در سر و صورت ← ظهور علائم (خاریدن ، قرمزی ، سوزش ، وزیکول) ← رسیدن به عقده های حسی از طریق اعصاب ← مخفی شدن داخل عقده ها ← حذف علائم ← استرس ← عود دوباره

۴. Ab ← محدود کردن عود بیماری

HSV1 ← مکان بروز : سر و صورت • هرپس تبخال

HSV2 ← مکان بروز : دستگاه ژنییتال :

- دست آلوده ← انتقال به سر و صورت

- آلودگی کودک ←

- هنگام زایمان نه از طریق جفت در بارداری

- علائم وابسته به دوز و ضعف ایمنی

- ایمنی ↓ دوز ↑ ← درگیری کل بدن

- علائم عصبی و آنسفالیت
- دوز ↓ ← درگیری سر و صورت و چشم ها
- درمان : Acyclovir

ZVZ:

- ✓ بیماری : آبله مرغان
- ✓ راه ورود : تنفس ← لنف ← سیستم رتیکولاندوتلیال (RE) ← کمون (۲ هفته) ← تکثیر ← ویرمی (ورود به خون) ← ضایعات پوستی ← پنهان در سلول عصبی
- ✓ عود آبله = Zona ← ضایعات فشرده و در یک ناحیه
- ✓ ضعف ایمنی و ابتلا به آبله مرغان :
- در کودک ← آنسفالیت
- ✓ استفاده از Ig ← در مهد کودک ها
- ✓ برگشت ویروس از طریق مسیر عصبی ← استرس
- ✓ مکان بروز ← ناحیه سینه (اشتباه با درد قلبی) , شکم , کمر , بین ۲ کتف
- ✓ ابتلا در ۵ ماهه اول بارداری ← نقص ذهنی و جسمی نوزاد
- ✓ واکسن ←
- در ایران روتین نیست .
- ویروس ضعیف شده
- تزریق به بچه ها ← ابتلا خفیف

EBV:

- ✓ مرتبط با ← سرطان نازوفارنکس + Burkitt's Lymphoma (بیشتر سیاهان)
- ✓ ایجاد mononucleose عفونی
- ✓ رسپتور در لنفوسیت B ← CD21 , CR2
- ✓ بیماری زایی :
- سلول اپی تلیال ← لنفوسیت B ← تحریک تکثیر لنفوسیت ← مواجهه بدن با لنفوسیت Atopic ← ↑ لنفوسیت T
- کبد ← هپاتیت
- طحال ← اسپلنومگالی
- غدد لنفاوی بناگوشی ← تورم ← آنژین چرکی (بیشتر حیوانات)
- ورود EBV و ایجاد مونونوکلئوز عفونی ← Ab هتروفیل ← مواجهه با RBC گوسفند ← آگلوتینه ← Ab هتروفیل +
- EBV پس از اتصال به لنفوسیت B ← اثر روی غشا مثل Ag ← ورود به لنفوسیت ← تکثیر اولیه ← تجمع در هسته ← ایجاد Ag های هسته ای (EBNA) :
- مشاهده Ag در غشا و هسته لنفوسیت ← عفونت اولیه
- مشاهده Ag کپسید در لنفوسیت ← ویروس فعال و سازنده Ag های ساختمانی

CMV:

- ✓ بزرگ شدن سلول
- ✓ خستگی مزمن
- ✓ تکثیر و باقی ماندن در نواحی مختلف
- ✓ دفع از طریق ترشحات بدن + دفع از طریق ادرار
- ✓ امکان عبور از جفت یا شیر
- ✓ علائم در :
- فرد : تنفسی , گوارشی
- جنین : نقش چشمی ← کوری • کم شنوایی ← کری • کندی ذهن
- هرپس دهانی - حلقی :
- ✓ تبخال در دهان + مخاط گونه و روی لثه
- ✓ بچه های حدود ۵ سال بیشتر
- ✓ دردناک در غذا خوردن
- ✓ آزردهی مخاط و ابتلا به بیماری های باکتریایی

هرپس بند انگشتان ← دندان پزشک بدون دستکش

هرپس گلاذباتورها ← کشتی گیران به علت خراش متعدد در پوست ← آلودگی قسمت های مختلف بدن حریف

هرپس چشم ← تیخال در چشم + عفونت مکرر = کوری

هرپس تیپ ۱ ← امکان بروز آنسفالیت

* **Acyclovir** ← ورود به بدن و رسیدن به سلول آلوده ، گرفتن یک فسفر از ویروس توسط آنزیم تیمیدین کیناز ← گرفتن ۲ فسفر از سلول میزبان با آنزیم های

میزبان ← تری فسفریله شدن دارو ← ورود به ساختمان DNA ویروس ← عدم توانایی ویروس در تکثیر

داروی خوبی است مراقب مقاومت باشید .

جلسه ۷

Prion:

- ✓ فقط Prot ← Prot هایی با قابلیت انتشار
- ✓ مکانیسم: اثر بر Prot های سالم و تبدیل آن ها به پریون
- ✓ CNS : Target Tissue
- ✓ فاقد اسید نوکلئیک
- ✓ عامل بیماری های مرگ آور ← چون درمان ندارد .
- ✓ راه های انتقال: خون و فرآورده خونی • فرآورده های دامی • Life Style • پیوند عضو یا جراحی اعصاب (قرنیه) • داروهای تهیه شده از بافت زنده ← هورمون رشد
- ✓ انگل داخل سلولی اجباری
- ✓ مقاوم به ← نوکلئاز • اشعه
- ✓ حساس به پروتئاز
- ✓ ضایعات ← اسفنجی فرم ← حفرات حاصل از خروج پریون و تخریب سلول^ت
- ✓ دوره کمون طولانی
- ✓ بیماری ها:
- Kuru
- Crautz feldt jakob disease (CFJD)
- GSS (gertsman – straussler – scheinker syndrome)
- FFI

Kuru:

- ✓ در گینه نو شناسایی شد ← Canabalism (مرده خوری) ← مصرف بافت آلوده و انتقال بیماری
- ✓ علائم ← آتاکسی مخچه ای ← نبود یا ناهماهنگی حرکات در اثر صدمه به مخچه

CFJD:

- ✓ کمیاب اسپورادیک
- ✓ سن درگیری ← ۶۰-۴۰ سالگی
- ✓ دوره کمون طولانی ← ۳ تا ۶ ماه ← حتی ← ۲ سال
- ✓ علائم: زوال عقلی • آتاکسی مخچه ای • کوری • اغما ← مرگ
- ✓ پیشگیری: غیرفعال کردن با غیر فعال کننده ی پروتئینی ← آب ژاول (هیپوکلریت ۵٪)

GGs & FFI:

- ✓ بیماری خانوادگی ← تاثیر ژنتیک
- ✓ علائم: کاهش رفلکس به علت تخریب در ناحیه عصبی مرکزی • بی خوابی • اختلال در رفلکس های طبیعی ← مرگ

Slow Viruses:

• SSEP (Subacute sclerosing panencephalitis):

- ✓ نوعی سرخک
- ✓ تخریب تدریجی و پیش رونده ی میلین CNS و در نهایت مرگ
- ✓ در افرادی که قبلاً سرخک گرفته اند .
- ✓ علائم: تشنج • Myocbnus (انقباض ناگهانی عضلات) • آتاکسی • حساسیت به نور • کما

• JVC:

- ✓ از Polyomaviruses (PLV)
- ✓ مکان اولیه: لوزه ها • GI (مجاری گوارشی در قسمت دهان)
- ✓ عامل: PML (Progressive multifocal leukoencephaePath)
- ✓ علت: سرعت رشد پایین قشر مخ باعث آسیب می شود .

Oncogen viruses :

- ✓ نقش - امکان انتقال ار فردی به فرد دیگر
- ✓ نقش + توانایی تشخیص و مقابله
- ✓ اثبات سرطانزایی ← آمپول مرغ مریض تزریق کردند به مرغ سالم ← سرطان گرفت مرغ
- ✓ **Oncogene** ← بخشی از ژنوم که با تحریک ، تومور ایجاد می کنند .
- ✓ **Oncogenes Viruses** ← ویروس با قدرت اینتگره کردن خود در ژنوم میزبان ← القا ترانسفورماسیون ← ایجاد ویژگی سرطانی در سلول میزبان
- ✓ تقسیم بندی : RNA دار • DNA دار

Polyoma Virus :

- ✓ DNA
- ✓ نقش ← غیرفعال کننده P53 توسط آنتی ژن T
- ✓ ۳ پروتئین زودرس : T بزرگ • T متوسط • T کوچک
- ✓ عامل ۲ بیماری :
- **JVC** در Slow virus توضیح داده شد • دخیل در Colorectal Cancov
- **BK** : عامل بیماری ← پنومونی ← جایگزینی در کلیه و مجاری ادراری

Human Papilloma viruses ← عامل

- ✓ زگیل ← زندگی ویروس در زیر سلول های اپی تلیال و دور از دسترس از ایمنی
- ✓ ضایعات ژنیتال + **Laryngeal papilloma** ← Cancer ← Oropharyngeal Cancer • Genital • Genital Condylomas • anogenital ← مثل
- **Cervical Cancer** ← سروتیپ ۱۶ و ۱۸ دخیل

Herpes Virus ← 3 نوع دخیل در سرطان

- **EBV**
- به طور طبیعی ← mononucleosis ← شبیه سرماخوردگی
- nasopharyngeal carcinoma + Borkitt's Lymphoma
- **Prot** :
- **LMP1** ← شبیه فاکتور رشد
- **EBNA** ← immortalization ← سلول آلوده به ویروس هیچگاه نمی میرد و سرطانی نمی شود .
- **HSV1** ← کارسینوم دهانه رحم
- **HSV8** ← Kaposi's Sarcoma ← شایع در HIV مثبت ها

Hepatitis :

- **HBV** :
- ✓ Max : نوزاد و کودک
- ✓ مزمین نباشد ← سرطان زا نیست
- **HCV** :
- ✓ در تمام سنین مزمین ← سرطان زا
- ✓ دخالت غیرمستقیم در چرخه سلولی
- ✓ مکانیسم ضایعات ← ایمونوپاتوژنز ← سیستم ایمنی خودی باعث تخریب بافت آلوده می شود .
- ✓ DNA
- ✓ Prot X ← Pro ← دخالت مستقیم در چرخه سلولی
- ✓ RNA

Retro Viruses :

- 1. **Oncovirinae** ← HTLV (Human T cell leukemia virus)
- ✓ دارای دو تیپ I و II ← (دخیل در تومورهای رتیکولو اندوتلیال)
- ✓ نحوه انتقال ← شبیه HIV (حتی شیر مادر)

✓ ژن : tax , Rex ⇐ افزایش سرعت چرخه سلولی (از طریق افزایش سرعت نسخه برداری و ترجمه mRNA)

۲. HIV ← Lentivirinae

Prion :

۱. نحوه تکثیر : موتاسیون در Prot سازی در Prot های سطح غشا ← تبدیل Prot سالم (PrPC) به Prot های بیماری زا (PrPSC) ← اتصال Prot پاتوژن به Prot های سطح سلول ← تغییر Prot (فرم فضایی) ← ورود به سلول ← تکثیر ← خروج ← مرگ سلول
۲. توالی اسید آمینه ای Prot پاتوژن با Prot تحت تاثیر یکی است و تغییر فقط در ساختار فضایی است .
۳. علائم CFJD شبیه BSE (bovin spongy form encephalopathy) = جنون گاوی ← تفاوت : سن درگیری CFJD : ۶۰-۴۰ ساله • BSE : همه سنین

Oncogen Viruses :

۱. ویژگی های سلول سرطانی :
 - ✓ تکثیر غیرقابل کنترل در نتیجه اختلال چرخه سلولی
 - ✓ توانایی متاستاز
 - ✓ نداشتن محدودیت فضایی
 - ✓ انتقال خاصیت سرطانی به نسل بعد
۲. نحوه تاثیر ویروس ها و ایجاد سلول سرطانی :
 - ✓ بر هم زدن تعادل این دو عامل :
 - ✓ ۲ طریق :
۳.
 - i. Direct ← ورود مستقیم ژنوم به سلول میزبان . مثال ← Prot X در هیپاتیت B که Activator است .
 - ii. Indirect ← اختلال در سلول تنظیم کننده چرخه سلولی سلول دیگر . مثال : اختلال در سلول ترشح کننده هورمون رشد
۴. مکانیسم اثر ویروس در داخل سلول :
 - ✓ کاهش اثر مهار کننده ها
 - ✓ افزایش اثر اکتیواتورها
۴. در داخل ژنوم سلول هایمان ژن هایی داریم سرطان زا :
 - ✓ Prot کینازهای اختصاصی تیروزین ← src^{مثل}
 - ✓ گیرنده رشد جهش یافته ← erbB^{مثل}
 - ✓ عوامل نسخه برداری هسته ای مانند MyC
 - ✓ عوامل رشد ← SiS^{مثل}
 - ✓ Prot های اختصاص یافته به QTP ← مثل Ha-ras^{مثل}
۵. ژن هایی به نام Tumor suppressor genes وجود دارند در بدن که باعث مهار ژن های نکته ۴ می شوند . مثل P53 & retinoblastoma (Rb) gene – این عوامل خراب شوند توسط سلول بیماری بروز می کند . نکته ۴ و ۵ نشانه کاهش اثر مهارکننده هاست .
۶. P53 :
 - ✓ نگهبان سلول
 - ✓ اصلاح خطا در تکثیر DNA و سیستم اصلاح خطای DNA
۷. افزایش اتو اکتیواتور ها :
 - ✓ ↑ فاکتور رشد
 - ✓ ↑ رسپتور گیرنده فاکتور رشد
 - ✓ ↑ سیگنال داخل سلولی (signal transduction) ← فعال نمودن مسیرهای Signal transduction ←
 - i. تقلید از مولکول های Signaling داخل سلولی
 - ii. ورود مولکول های Signaling خود ویروس مانند EBV LHP ←
 - iii. تغییر بیان و فعالیت Prot موثر در Signaling
۸. تداخل در مسیرهای کنترل چرخه سلولی :
 - ✓ مهار Rb و Prot های مربوطه
 - ✓ تحریک Cyclins (تحریک کننده ی چرخه سلولی)
۹. تداخل در تصحیح DNA :

✓ Prot C ← در HCV ← جلوگیری از تصحیح کار

✓ Prot X ← در HBV ← جلوگیری از تصحیح کار

✓ Prot E6 ← در HPV (Human Papillomal Virus) ← تاثیر روی P53 و تداخل در تصحیح کار

۱۰. راه های فرار ویروس از سیستم ایمنی :

- ✓ ایجاد عفونت در سلول های ایمنی
- ✓ مهار پردازش Ag در سلول های RPC ← EBV
- ✓ معرفی به عنوان عامل خودی در مغز استخوان ← HBV

- ✓ تغییر Ag سطحی ← HIV
- ✓ تقلید Ag های سلولی ← HPV
- ✓ تولید عفونت دور از دسترس ایمنی ← HPV

جلسه ۸

Retrovirus (ویروس های تومورزای RNA دار)

- ✓ تقارن بیست وجهی
- ✓ پوشش (انولپ لیپیدی) ← (حساس به ماده ضد عفونی کننده الکلی)
- ✓ RNA تک رشته ای مثبت
- ✓ زواید گلیکوپروتئینی
- ✓ تکثیر توسط ترانس کریپتاز معکوس ← جز DNA کروموزوم سلول هدف قرار می گیرد
- ✓ باعث مرگ سلول نمی شود (متصل به سلول)
- ✓ RNA نقش RNA پلی مرز را هم بازی می کند .
- ✓ ۲ نوع مکانیسم تکثیر در این خانواده :

○ نهفته : سلول های تومور زا به شدت افزایش می یابند .

○ لیتیک : پس از آلوده شدن به ویروس لیز می شوند .

* کل ویروس های تومورزا در خانواده رترووئیرده ها هستند . (تومور همبند " سارکوم " , خون ساز " لوسمی " , رتیکولاندوتلیال " لنفوم ")

طبقه بندی بر اساس **Receptor** :

• **آلفا رتروویروس** : ویروس ماکیان و سرکوما

• **بتا رتروویروس** : تومور پستان در موش

• **دلتا رتروویروس** : ویروس لنفوئروپیک انسانی HTL1

• **اپسیلون رتروویروس** : ویروس ماهی

* **اسپوماویروس** : دژنراسیون کننده بافت و کف آلود (سلول ها واکوئوله و اسفنجی و حباب حباب)

* **لنتی ویرینه** : ظهور و بروز دیر هنگام بیماری HIV₁ , HIV₂

HIV

- ✓ ویروس نقص ایمنی اکتسابی
- ✓ تمام ویژگی های رتروویرده ها
- ✓ زواید گلیکوپروتئینی قارچ مانند (این زوائد از انولپ خارج می شوند) ←
- قسمت **باریک** : نفوذ ویروس به درون سلول لنفوسیت
- قسمت **حجیم** : شناسایی لنفوسیت CD4 , تمایل به بافت مغزی (جنون و اختلال عصبی)
- ✓ انولپ
- ✓ تقارن مکعبی
- ✓ یکسری پروتئین های مجهول
- ✓ RNA یکسری آنزیم

انتقال ویروس ایدز :

• ترشحات **ژنیتال** , انتقال **خون** , ترشحات رکتوم , تماس جنسی

• مایعات : ادرار , مدفوع , اشک , بزاق , عرق , **CSF** , **شیر مادر** (موارد پر رنگ از همه بیشتر ویروس دارند)

از این راه ها منتقل نمی شوند ←

• نیش پشه و تماس و لمس , کارد و چنگال

• استفاده از حمام و دستشویی عمومی , استخر , ظرف غذا , تنفس (عطسه , سرفه)

نام گذاری بر اساس منطقه شیوع :

• HIV₁ ← غرب و اروپا

• HIV₂ ← آفریقا و آسیا

* در نهایت ویروس ایدز باید وارد خون شود .

* ویروس ایدز سلول را می کشد و لیز می کند .

۳ ژن مهم :

✓ **Gag** : کدینگ پروتئین ها

✓ **Pol** : کدینگ آنزیم های ویروس ایدز

✓ **Env** : کدینگ پوشش ویروس و زوائد گلیکوپروتئینی

گلیکوپروتئین ها :

✓ **GP41** : ورود به CD₄

✓ **Gp120** : شناسایی سلول CD₄

آنزیم ها :

Reverse Transcriptase ✓

Integrase ✓ در DNA میزبان شکاف ایجاد کرده تا DNA رونوشت برداری شده از RNA را به کروموزوم میزبان الحاق کند.

Protease ✓ تبدیل پروتئین درشت ساخته شده از روی DNA تقلبی ویروس به پروتئین های کوچکتر ویروس ایدز .

* لنفوسیت هایی که تحت تاثیر ویروس ایدز قرار می گیرند ، تکثیر و همانند سازی شان متوقف می شود و تعداد CD4 در خون تا ۲۰۰ هم افت می کند . التهاب و تجمع و تولید سلول ها متوقف می شود و اگر التهاب در جایی می بینیم به دلیل وجود پاتوژن و عوامل ایمنی دیگری است . لنفوسیت های T از خون به طحال و به غدد لنفاوی مهاجرت می کنند (ورم غدد لنفاوی)

اپیدمیولوژی :

✓ اولین مورد کودک ۶ ساله هموفیلی در سال ۱۳۶۶ (فرآورده خونی آلوده)

✓ شرق ایران (همسایه با کانون تولید مواد مخدر)

✓ شمال ایران (اپیدمی و رشد ویروس در کشورهای همسایه شمالی و نفوذ به ایران)

✓ مردان < زنان (تزریق مواد)

✓ کودکان اکثرا از طریق مادر مبتلا شده اند .

✓ افراد High Risk :

- پیوند عضو و دیالیز
- رفتارهای پرخطر!!!!
- سیستم ایمنی ضعیف
- افراد تالاسمی و هموفیلی که نیاز به فرآورده های خونی دارند .
- معتادان تزریقی و خالکوبی دست جمعی
- زنان فاسد و خیابانی و فرزندان مادران آلوده
- مبتلایان به هپاتیت و سل و بیماری های آمیزشی

محل هایی که ویروس ایدز می تواند اختفا کند :

- Brain
- Skin
- Peripheral Blood
- RES
- Lymph nodes
- bone marrow
- Gastrointestinal cells

تظاهرات بالینی عفونت ایدز :

✓ مرحله اول : (سندروم رتروویروسی حاد)

- فرد آلوده تا ۳ ماه هیچ تست آنتی بادی ندارد .
- ممکن است ۳ تا ۶ هفته علائمی شبیه آنفولانزا داشته باشد (سردرد ، درد عضلانی ، تب ، حالت تهوع)
- ممکن است خفیف باشد و بعد از ورود به لنفوسیت ها تکثیرش متوقف شده و بیماری از بین برود .
- اسهال بدون دلیل و گلودرد

✓ مرحله دوم : بدون علامت (نهفته یا خاموش)

- ۸ تا ۱۰ سال طول می کشد .

✓ مرحله سوم : علامت دار (سرکوب شدید ایمنی)

- بزرگ شدن غدد لنفاوی (۰.۵ تا ۲ سانتی متر) بدون درد ، در تمام نقاط بدن
- کاهش لنفوسیت های خون

✓ مرحله چهارم : نقص شدید ایمنی (کمپلکس شدید ایدز)

- افت فاحش CD4 ها
- گوارشی : اسهال و ناراحتی های گوارشی
- عصبی : اختلالات مغزی
- پوست : لکه و راش قارچی و باکتریایی
- دهان : عفونت کاندیدیایی ، زگیل ، ماکول و پاپول ساده و صاف
- روده : انگل استرانژلوتیدس
- تب و کاهش وزن و کاهش اشتها و عرق شبانه
- بازگشت این علائم علائم درمان !

عفونت های فرصت طلب در رابطه با ایدز :

- ✓ تک یاخته ای : توکسوپلازما مغزی ، اسهال کریبتوسپوریدیا
- ✓ قارچی : اوروفازیت کاندیدیایی ، کریبتوکوکوس پنومو سیستیس کارینی
- ✓ باکتریال : مایکوباکتریوم آتپیک ، م . آویوم اینتراسلولار و م . کانزاسی ئی ، سل خارج ریوی ، عفونت سالمونلای
- ✓ ویروسی : هرپس سیمپلکس ، سیتوگالوویروس ، لکوانسفالوپاتی

تست های تشخیصی :

- ✓ **ELISA** : کمپلکس آنتی بادی - آنتی ژن (در آزمایشگاه از این تست استفاده می کنیم)
- ✓ **Latex Agglutination** : کمپلکس آنتی بادی - آنتی ژن
- ✓ **PZ4 Antigen** : قبل از به وجود آمدن آنتی ژن
- ✓ **Western Blot** : در انتقال خون (تست تایید کننده)
- ✓ **Immunofluorescence** : تست تایید کننده
- ✓ **PCR** : مهمترین تست که تکمیلی و قطعی است .

درمان : ۴ دارو ←

• ۲ داروی ضد

○ **Reverse Transcriptase**

○ آنالوگ نوکلئوزید

▪ **NRTI : AZT (Zidovudine)** ← رایج

▪ **ddl (Didanosine)** ← اثر روی رتروویروس ها

▪ **ddc (Zalcitabine)** ← اثر روی Reverse Transcriptase

▪ **d4T (Stavudine)**

▪ **3TC (Lamivudine)**

○ نان نوکلئوزید

▪ **NNRTI : Nevirapine**

▪ **Delavirdine**

• ۱ داروی ضد پروتئاز : **Ritonavir , Saquinavir , indinavir , Nelfinavir**

• ۱ داروی ضد جوائنه زدن

* برای پیشگیری از انتقال مادر به فرزند هم می توان از این دارو ها استفاده کرد .

* برای عفونت های به دنبال ایدز (فرصت طلب) می توان درمان لازم را انجام داد .

در آخر باید بگم که کلا هیچ چیز در مورد درمان و پیشگیری ایدز قطعی نیست !

جلسه ۹

آدنوویروس ها :

- ✓ DNA ← تکثیر در هسته
- ✓ شکل تیپیک ← تقارن ۲۰ وجهی منحصر به فرد
- ✓ بدخیمی در حیوانات
- ✓ دارای ساختار Fibr که از قاعده پنتون خارج می شود .
- ✓ آنتی ژن های مهم :
- Fibr
- پنتون
- هگزون
- ✓ جنس های متفاوت ← یک جنس برای انسان بیماری زا
- ✓ از ۸۰٪ محصولات تولید خود (کپسومرها) استفاده نمی کنند ← سرهم بندی ذرات ویروس ناکارآمد
- ✓ راه های انتقال ←
- تماس مستقیم
- کنترل ←
- شستن دست
- استفاده از آب سالم • وسایل استریل پزشکی
- ✓ واکسن وجود دارد ← به عنوان Vector استفاده می شود ← چون به راحتی به سلول وارد می شود .
- ★ DNA دارهای ۲۰ وجهی ۲ دسته اند :
- پوشش دار ← Hepadona viridae • Herpes viridae
- بدون پوشش ← Adenoviruses
- بیماری های آدنوویروس ها :
- ۱. عفونت تنفسی ←
- ✓ فارتزیت تب حاد (Acute Febrile Pharyngitis)
- ✓ عفونت تنفسی حاد (Acute Respiratory Disease)
- ✓ فارتزیت همراه با درگیری چشم (Pharyngo Conjunctiva Fever)
- ۲. افراد شناگر ← ابتلا به Pharyngit Conjuntivite Pneumonia
- ۳. عفونت چشمی ←
- ✓ کانژیکتیویت ملایم
- ۴. عفونت گاستریت ←
- ✓ شایع نیست ← یک سروتیپ اسهال کودکان می دهد .
- ✓ به علاقه به اپی تلیال ← درگیری مثانه ← ایجاد سیستیک هموراژیک (Acute Haemorrhagic Cystitis) ← عامل سروتیپ ۱۱ و ۱۲
- تشخیص آزمایشگاهی آدنوویروس :
- ✓ مستقیم (درخواست کشت , PCR و ...)
- ✓ سرولوژی (Ab دارد یا نه)
- ✓ Isolation
- آرتروپود بورن ویروس = آربوویروس ←
- از طریق بندپایان
- رابطه بین وجود حشره ناقل در منطقه جغرافیایی و بیماری
- راه های انتقال ←
- انسان ← آرتروپود ← انسان
- حیوان ← آرتروپود ← انسان
- مخزن ← پرند , خوک
- فقط
- وکتور ← پشه - کنه , ... ← کریمه کنگو از کنه .
- تشخیص :

- سرولوژی
- خطرناک :
- استفاده از تروریسم
- کنترل :
- کنترل جمعیت بندپایان
- انواع :
- بونیا ویریده ← بونیا ویروس ها ← عامل تب کریمه کونگو
- فلاوی ویروس = flavi virus ← عامل yellow fever
- پیکاره ویریده از خانواده والپردو و بورا ← خون ریزی دهنده
- ✳️ **فرق واکسن با پروفیلاکسی ←**
- ✓ پروفیلاکسی ← درمان • شیمی درمانی • ایمنی کوتاه مدت در فرد در معرض بیماری
- ✓ واکسن ← ایمنی طولانی مدت و پیشگیری
- بیماری ها :
- آنسفالیت ژاپنی ←
- در کشورهای جنوب غربی ← در ایران نبوده
- ناقل ← کولکس
- درگیری در پرندگان
- **Yellow Fever** ← ۲ صورت دارد :
- شهری ←
- ناقل : پشه
- ورود به غدد لنفاوی بعد خون بعد اعضا ← استفراغ سیاه ← علت : خونریزی داخلی
- جنگلی ← انتقال بین میمون ها
- ؟
- در آمریکای جنوبی و آفریقا شایع
- واکسن دارد ← ۲۴۰ بار پاساژ ← 17D
- **تب دانگ** ←
- **ناقل پشه** : آندس اجیپشن (*Aedes aegypti*)
- ورود دوباره ی ویروس یا سروتیپ متفاوت ← واکنش شدیدتر (کودک از مادر آلوده ← اگر ویروس وارد شود ← مرگ یا واکنش شدید)
- درمان خاصی ندارد ← اما واکسن دارد .
- **افراد معرض خطر :**
- هرکی که با گوشت و دام در تماسه
- **علائم :**
- تب ناگهانی
- درد و کوفتگی بدن
- **تب هموراژیک کریمه کونگو ←**
- انتقال ← کنه و دام ها
- سیستان , چهارمحال , تهران , خوزستان , بوشهر , آذربایجان غربی , یزد , کرمان , اصفهان , فارس
- انتقال انسانی ←
- گوشت و ترشحات آلوده به خون
- تنفس
- **مخزن** : موش , جوندگان
- انتقال ویروس از کنه ماده به تخم ها
- کنه (له شود یا بگزد)
- تماس با دام آلوده
- پخش می شود در سیستم عروقی و لنفاوی
- تشخیص مستقیم
- کشت
- عدم امکان کشت
- واکسن یا پروفیلاکسی
- کنترل و قرنطینه فرد آلوده
- واکسن یا پروفیلاکسی
- تشخیص مستقیم
- کشت
- عدم امکان کشت
- واکسن یا پروفیلاکسی
- کنترل و قرنطینه فرد آلوده
- واکسن یا پروفیلاکسی

- کمون کوتاه
- علائم اختصاصی در انسان ← خونریزی در تمام مخاطات ← کشنده
- پیشگیری ← بهترین راه ←
 - مبارزه با حشره و مخزن
 - کنترل دام
 - نگهداری در یخچال و سپس استفاده :
 - ۲۴ ساعت ← گوشت تازه
 - ۴۸ ساعت ← کلیه و جیگر
- ✓ **پیکورنا ویروس (Picorna)**
 - ✓ کوچکترین خانواده ویروس
 - ✓ شامل ←
 - Polio ← فلج اطفال
 - هیپاتیت A
 - ✓ تکثیر :
 - RNA⁺ ← به طور مستقیم به عنوان mRNA و Prot می سازد .
- بیماری ها :
- ✓ **Polio** ←
 - واکسن
 - سالک ← ویروس کشته شده • داخل عضلانی • تحریک تولید IgM و IgG
 - سابین ← ویروس ضعیف شده • خوراکی • تحریک تولید IgM , IgG و IgA • به افراد با ضعف ایمنی نمی دهند .
 - ۳ تیپ
 - ۹۰ تا ۹۵٪ فاقد علامت • ۱٪ علائم که نهایتاً فلج شل ایجاد می کند .
 - تشخیص ← تست سرولوژی از نمونه مدفوع , خون , مایع مغزی نخاعی
- ✓ **هیپاتیت A** ←
 - انتقال ← گوارشی
 - مزمن نمی شود مثل هیپاتیت E
 - ✓ **کوکساکسی ویروس ها** ← عامل ←
 - مننژیت
 - Herpangia
 - ✓ **رینوویروس ها** ←
 - عامل ۵٪ از سرماخوردگی ها
 - ✓ **انتروویروس** ←
 - مقاوم به اسید معده هستند .
- بدون علامت در دام ها
- بدون پوشش ✓
- کوکساکسی ویروس
- رینوویروس ← سرماخوردگی
- Enteroviruses
- RNA⁺ ← عکس RNA⁻
- RNA دار ✓
- ککساکسی ویروس
- انتقال : Oral Fecal
- انتقال ← گوارشی
- مزمن نمی شود مثل هیپاتیت E
- کوکساکسی ویروس ها ← عامل ←
- مننژیت
- Herpangia
- رینوویروس ها ←
- عامل ۵٪ از سرماخوردگی ها
- انتروویروس ←
- مقاوم به اسید معده هستند .
- بیماری های گوارشی
- ضایعات دهان و حنجره
- راش جلدی در دهان است (تایپ مجدد)
- سیستم تنفسی تحتانی درگیر نمی شود .
- حساس به اسید معده هستند .
- درد عضلانی دائمی
- عفونت گوارش در کودکان
- بیماری های گوارشی

شنوایی

ایمونولوژی

گوش میانی

راه های ورود عفونت به گوش میانی :

- ✓ عفونت های دستگاه تنفس فوقانی ← مسیر اصلی ورود عفونت
- ✓ گوش خارجی
- ✓ گردش خون

* در مسیر گوش خارجی در افراد سالم پرده صماخ مانع از عبور پاتوژن ها می شود.

سایتوکاین های موثر در التهاب گوش میانی :

- 1) $TGF-\alpha$ ← تغییر کلاس Ab از IgM به IgA
- 2) $TGF-\beta$
- 3) IL-8

رادیکال های آزاد موثر در التهاب گوش میانی :

- سوپر اکساید O_2
- نیتریک اکساید NO
- هیدروکسیل OH

رادیکال های آزاد روی لیپیدها، پروتئین ها، کربوهیدرات ها و نوکلئوتیدهای سلولی اثر گذاشته و به آنها آسیب وارد می کنند.

آسیب های ناشی از رادیکال های آزاد :

- ✓ ادم
- ✓ افزایش سلول های التهابی
- ✓ آسیب به مخاط

منشا تولید رادیکال های آزاد:

- ✓ نوتروفیل
- ✓ استرپتوکوک ←
- در هنگام رشد هیدروژن پراکساید تولید می کند
- در مراحل اولیه عفونت رادیکال آزاد تولید می کند.

عوامل حذف کننده رادیکال های آزاد:

- ✓ ویتامین های آنتی اکسیدان ← E , C
- ✓ آنزیم ها ← کاتالاز ، گلوکاتاتیون پراکسیداز ، سوپر اکسید دیسموتاز

سیستم ایمنی مخاطی :

- ✓ عوامل دفاع ذاتی ←
 - فلور میکروبی
 - حرکت مژگ ها
 - ترشحات آنتی باکتریال مخاط ← لاکتوفرین ، لاکتوپراکسیداز، لیزوزیم
- ✓ عوامل دفاع اکتسابی :

○ آستر مخاط (Lamina Propria) ← حاوی لنفوسیت B و سلولهای دندریتیک به صورت پراکنده

○ زیرمخاط (Submucosa) ← لنفوسیت B و T به شکل فولیکول لنفاوی و APC ها مانند M Cells

* M Cells : سلول های فاقد پرزی هستند که در لابلای سلول های پرزدار مخاط قرار داشته و عملکرد آن ها ارائه آنتی ژن به فولیکول های حاوی لنفوسیت می باشد.

نحوه فعال شدن لنفوسیت B:

دریافت Ag توسط M Cell → انتقال Ag به سلول های دندریتیک → ارائه Ag به لنفوسیت های T → فعال شدن لنفوسیت های B به وسیله لنفوسیت های T → تغییر کلاس Ab از IgM به IgA → مهاجرت لنفوسیت های B به آستر مخاط → تبدیل BL به پلاسماسل → ترشح IGA → پوشانده شدن سطوح مخاطی توسط IGA مکانیسم ایمنی :

- ✓ محل برخورد با Ag و القای پاسخ (Induction) → در فولیکول های لنفاوی زیر مخاط
- ✓ محل اثر (Effect) و ایجاد پاسخ → لنفوسیت های منتشر در آستر مخاط

علل غالب بودن عملکرد IGA نسبت به سایر Ab ها :

- ✓ IGA یک Ab ضد التهابی است.
 - ✓ دارای قدرت تسهیل اپسونیزاسیون و در نتیجه تسهیل فاگوسیتوز می باشد.
 - ✓ دارای اثر سینرژیک روی لاکتوفرین و لاکتو پراکسیداز
 - ✓ شرکت در فرایند * حذف ایمونولوژیک (Immunoexplosion)
- * حذف ایمونولوژیک : حذف کمپلکس های ایمنی (IGA+Ag) از جریان خون توسط هپاتوسیت ها

انواع IGA :

- ✓ IGA₁ → در سطوح مخاط دستگاه تنفس فوقانی، گوش میانی و لوله استنشاق
- ✓ IGA₂ → در سطح مخاط دستگاه گوارش

نحوه ورود لنفوسیت ها به ارگان های لنفاوی ثانویه :

این عمل وابسته به مولکول های سطحی سلول هاست. این مولکول ها دو گروه هستند :

- (1) مولکول های سطح لنفوسیت های T_{Naive} یا T_B ← CD62
- (2) مولکول های سطح سلول های اپیتلیال *HEV ها ← Adhesin ها

a. ادهسین غدد لنفاوی : گلیکان

b. ادهسین سطوح مخاطی: α4β7

*HEV (High Endothelial Venoles) :وریدچه هایی با اندوتلیال بلند که پس از تولد در ارگان های لنفاوی و در مناطق التهابی شکل می گیرند. در این مناطق است که لنفوسیت ها توان خروج از عروق را دارند.

- برقراری اتصال بین مولکول های سطحی لنفوسیت ها و HEV ها باعث ورود آنها به ارگان لنفاوی می شود. برای مثال اتصال CD62 به گلیکان سبب ورود T_{Naive} به غده لنفاوی می شود.

لنفوسیت T پس از فعال شدن → تبدیل می شود به T خاطره ای یا effector → مولکول سطحی آن تغییر می کند و می شود α4β7 → برای ورود به سطوح مخاطی باید به مولکول Mad-Cam آن متصل شود.

عوامل محافظت کننده از گوش میانی :

- ✓ مخاط آدنوئید
- ✓ مخاط لوله استنشاق
- ✓ مخاط گوش میانی
- ✓ Ab های سرمی
- ✓ Ab های سیستمیک

عوامل ایجادکننده التهاب گوش میانی :

- نقص فاگوسیتوز
- نقص عملکرد سیستم کمپلمان
- کمبود Ab از کلاس IGA₂
- تغییرات فیزیولوژیک وابسته به سن: در بچه ها بیشتر است به دلیل : عدم تکامل Isotype Switching • کوتاه بودن لوله استنشاق
- جنسیت: در پسرها بیشتر است.
- عوامل اپیدمیولوژیک
- عوامل ژنتیکی: HLA-A2 و HLA-B27 افراد را مستعد عفونت می کند.
- باکتری ها

○ استرپتوکوک پنومونیه

- موراکسلا
- هموفیلوس آنفولانزا
- مدیاتورهای آزاد شده از سلول های ایمنی
 - پروستاگلاندین ← ایجاد استئوژنز
 - No ← تحریک ترشحات مخاط
- رادیکال های آزاد

* اگر عفونت گوش میانی همراه با چرک نباشد یا چرک آن حاوی باکتری نباشد، به عفونت ویروسی شک می کنیم.

آسیب های عفونت ویروسی :

- تغییر سیستم ایمنی
- از بین بردن سلول های مژکدار
- اختلال در نوتروفیل ها
- زمینه ساز عفونت باکتریایی

* بیماری آلرژیک مخاط بینی سبب تورم لوله استاش شده و به صورت غیر مستقیم باعث دوام عفونت های گوش میانی می شود.

راه های پیشگیری از عفونت گوش میانی :

- ✓ واکسن ضد باکتری های نامبرده
- ✓ واکسن ضد ویروسی

گوش داخلی :

راه های ورود عفونت به گوش داخلی :

- ✓ گوش میانی ← از طریق پرده دریچه گرد
- ✓ گردش خون
- ✓ ارتباط گوش داخلی با سیستم عصبی (ارتباط CSF با پری لنف *)
- ✓ ویروس ها : سرخک و اوریون

* منشا پری لنف ← CSF یا گردش خون

- ایمونوپاتولوژی گوش داخلی :

(۱) بیماری های اتوایمیون سیستمیک :

- ✓ سندروم کوگان (Cogan's Syndrome)
- ✓ واسکولیت گرانولوماتوزی نکروزان

☞ سندروم کوگان :

- ✓ رسوب کمپلکس های ایمنی در گوش داخلی
- ✓ درگیری چشم
- ✓ درگیری دوطرفه گوش

☞ واسکولیت گرانولوماتوزی نکروزان :

- ✓ کاهش شنوایی دوطرفه Conductive
- ✓ سینوزیت
- ✓ زخم های بینی
- ✓ درگیری کلیه ها ← همآچوری
- ✓ آنمی نورموکروم نورموسیتیک

✓ درگیری ریه ها و سیستم تنفسی فوقانی ← سرفه های تحریکی

(۲) بیماری های اتوایمیون موضعی گوش داخلی ← بیماری AIED

☞ بیماری ایمنولوژیک اکتسابی گوش داخلی :

✓ SNHL (کم شنوایی حسی-عصبی) دوطرفه

✓ دارای دو نوع اولیه و ثانویه

✓ ژن اتوانتی ژن های این بیماری روی کروموزوم ۱۴ است.

(۳) بیماری های آلرژیک و عوامل عفونی ← بیماری کاهش شنوایی ناگهانی

☞ کاهش شنوایی ناگهانی :

✓ ادم لنفاتیک

✓ کاهش شنوایی حسی-عصبی یک طرفه

✓ علائمی مثل سرگیجه ، تهوع ، استفراغ و اختلال تعادل

علل بیماری :

✓ علل مربوط به عروق

✓ ویروس ها : سرخک و اوریون

✓ آلرژی ها

✓ آسیب های ساختاری

*** تست Auto Blood : برای تشخیص منشا ایمنی یا غیر ایمنی بیماری های خود ایمنی استفاده می شود. پاسخ این تست برای بیماری های خود ایمنی با منشا ایمنولوژیک ، مثبت است.

نمونه سوال علوم پایه نداشت!!!