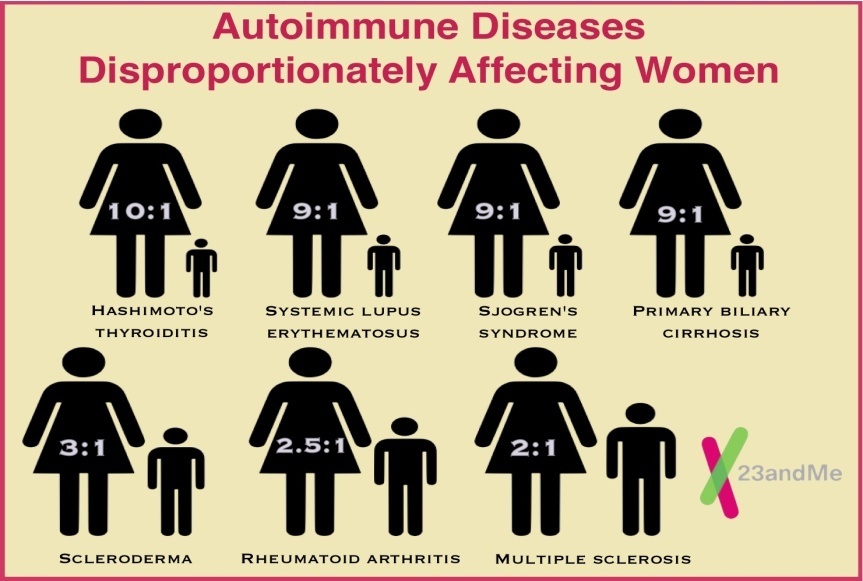
بدأنا الحديث في المحاضرة الماضية عن الجهاز المناعي وآليات دفاعه عن الجسم، كما تحدثنا عن أهمية عملية التمييز Discrimination بين (Self\Non-self) للجزئيات والخلايا الموجودة في الجسم. تنتج أمراض واضطرابات الجهاز المناعي بشكل أساسي نتيجة أحد الأسباب التالية:

**Immune System Disorders**

* أمراض ناجمة عن زيادة فعالة الجهاز المناعي Hyperactivity.
* أمراض ناجمة عن عوز المناعة Immunodeficiency.
* أمراض ناجمة عن سلوك خاطئ للجهاز المناعي.

**Autoimmune Diseases**

**أمراض المناعة الذاتية**، وهي مجموعة من الأمراض الناتجة عن خلل في الجهاز المناعي. ففي الحالة الطبيعية يميز الجهاز المناعي بين الخلايا (Self\Non-self)، ولكن نتيجة حدوث خلل ما يصبح الجهاز المناعي غير قادر على التعرف على بعض المكونات أو الخلايا (Self) ويعتبرها غريبة، وتحدث استجابة مناعية تتمثل بتشكيل وإفراز الأضداد من الخلايا البائية **(B-cells Disease)** أو الهجوم الخلوي المباشر من قبل الخلايا التائية القاتلة **(T-cells Disease)** على أنسجة محددة باعتبارها غريبة أو كلاهما معاً.

يصيب هذا النوع من الاضطرابات حولي 5-8% من البشر، ويصيب الإناث غالباً بنسبة 78%.

وقد تم ربط أكثر من 80 حالة بالمناعة الذاتية، وتحديد 15 مرض على أنها أمراض تتعلق مباشرة بالمناعة الذاتية.

نميز نمطين أن أنماط أمراض المناعة الذاتية:

1. **Organ Specific:**

تكون الاستجابة المناعية خاصة بمستضدات Antigens مرتبطة بعضو معين، وبالتالي تتم مهاجمة هذا العضو بشكل خاص.

1. **Non-organ Specific (Systemic):**

تتوجه الأضداد لمهاجمة المستضدات Antigens التي قد تكون في أي عضو أو نسيج في الجسم، وبالتالي تتنوع الإصابات بشكل كبير وتصيب أكثر من عضو، وتختلف نسبة الإصابة حسب العضو، فهناك أعضاء عرضة للإصابة بشكل كبير كما سنرى لاحقاً.

جدول ببعض أمراض المناعة الذاتية وأنماطها، ... نلاحظ أنه من الصعب وضح حدود واضحة بين (organ specific\non-organ specific) فهناك أمراض وسطية ممكن أن تكون جهازية أو عضوية.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **المرض** | **الحالة** | **العضو المتأثر** | **Organ-specific** |
| **Hashimoto's Thyroiditis** | قصور الغدة الدرقية | |  |
| **Graves' Disease (Thyrotoxicosis)** | فرط نشاط الغدة الدرقية | |
| **Pernicious Anemia** | فقر الدم الوبيل | العامل الداخلي ضمن GIT |
| **Addison's Disease** | قصور قشر الكظر | |
| **Insulin-dependent Diabetes Mellitus** | السكري نمط I | خلايا β في البنكرياس |
| **Myasthenia Gravis** | الوهن العضلي الوخيم | العضلات |
| **Multiple Sclerosis** | التصلب المتعدد | CNS |
| **Autoimmune Hemolytic Anemia** | فقر الدم الانحلالي | الكريات الحمراء |
| **Rheumatoid Arthritis** | الروماتيزم | المفاصل |
| **Systemic Lupus Erythematosus (SLE)** | الذئبة الحمامية الجهازية | العديد من الأعضاء | **Systemic** |

**الأعراض Symptoms:**

بعض أمراض المناعة الذاتية تبدي أعراض مميزة مختصة بنمط معين من هذه الأمراض، ولكن بعض الأمراض الأخرى لا تبدي أي أعراض واضحة، وبعضها الآخر قد يبدي أعراض عامة لا يعتمد عليها في التشخيص Diagnosis:

|  |  |
| --- | --- |
| * Swelling (التورم) | * Tiredness (التعب) |
| * Rash (الطفح) | * Depression (الكآبة) |
| * Body Pain (آلام الجسم) | * Weight gain (كسب الوزن) |
| * Tremors (الهزّات) | * Weight loss (فقدان الوزن) |
| * Numbness (الخدر) | * Muscle weakness (الضعف العضلي) |
| * Fatigue (التعب) | * Cramp (التشنج) |
| * Loss of appetite (فقد الشهية) | * Irritability (التهيج) |
| * Insomnia (الأرق) | * Sweating (التعرق) |
| * Shaky (الهزّات) | * Coordination loss (فقدان التنسيق) |

**Causes of Autoimmune Diseases:**

* الإستروجين قد يحرض الخلايا التائية القاتلة Cytotoxic T Cell على مهاجمة وتدمير بعض الأنسجة.
* بعض الخلايا قد تنتقل من الأم إلى الجنين عبر المشيمة، قد لا تسبب حدوث رد فعل مناعي بادئ الأمر، ولكن مع تطور الجهاز المناعي لدى الطفل قد تظهر ردة الفعل المناعية بعد عدة سنوات، وتسبب هذا النوع من الاضطرابات.
* العوامل البيئية كالإصابة بالأخماج الفيروسية والجرثومية.
* عوامل وراثية كحدوث خلل في التعبير الجيني عن MHC مما يسبب حصول رد فعل مناعي ذاتي ضده.
* الخلايا التائية قد تقوم برد فعل مناعي ذاتي نتيجة خلل في التعرف على (Self)
* بعض الأحياء الدقيقة Microorganisms قد تطلق اضطرابات مناعة ذاتية لأن لها بنية جزيئية مقلدة Molecular Mimicry أو مشابهة لخلايا الجسم
* خلل أو فقدان آليات السيطرة والتحكم بالجهاز المناعي.

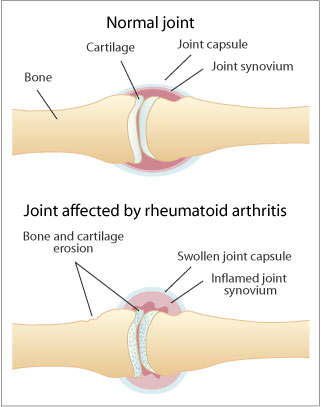
**التشخيص Diagnosis:**

ممكن أن يعتمد التشخيص على الأعراض، أو على كشف الأضداد المنتجة.

* يتم كشف الأضداد الموجهة للمستضدات المرتبطة بالخلايا والأنسجة عبر الفلورة المناعية Immunofluorescence.
* بينما يتم كشف الأضداد الموجهة للمستضدات المنحلة أو الجوالة بطريقة ELISA أو عبر المقايسة المناعية الشعاعية Radioimmunoassay.
* المقايسة البيولوجية والبيوكيميائية أيضاً تسعمل في التشخيص Biological & Biochemical assay.

***أمثلة على أمراض المناعة الذاتية:***

**التهاب المفاصل الروماتيزمي Rheumatoid Arthritis**

* **أسباب المرض:** مجهولة.
* يصيب حوالي 1-2% من البشر، ويصيب بنسبة 75% النساء من 40-60 عام.
* **الأساس الجزيئي للمرض:**في منطقة المفصل يتم تشكيل أضداد من نمط IgG، فيقوم الجهاز المناعي بتشكيل **أضداد ذاتية** ترتبط بالـ IgG باعتبارها Antigen، فيتشكل معقد يترسب على المفاصل ويسبب انحلالها.

يسمى هذا النوع من الأضداد الذاتية **بالعامل الروماتيدي Rheumatoid Factor .**

**(RF): Antibodies to IgG**

**خيارات المعالجة:**

* مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs بشكل عام.
* COX-2 Inhibitors (Selective NSAID) مثل: **Celecoxib**.
* **Methotrexate**.
* Herbal Remedies: العلاجات الطبيعية والعشبية مثل:  
  **Glucosamine**

**Chondroitin**

**Grave's Disease**

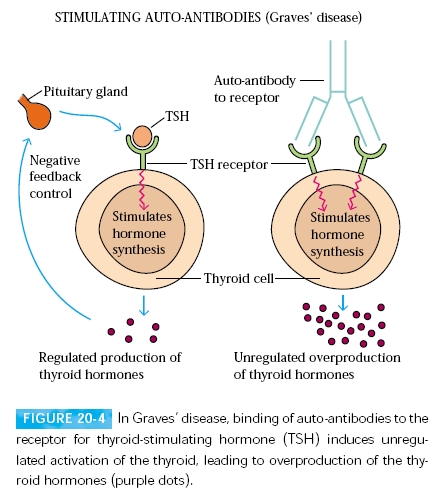
**فرط نشاط الدرق:**

في الحالة الطبيعية يرتبط Thyroid-stimulating Hormones (TSH) المتحرر من الغدة النخامية بمستقبلاته الموجودة على خلايا الغدة الدرقية، ونتيجة هذا الارتباط يتم تفعيل الأدنيليل سيكلاز الذي يحرض اصطناع وإفراز الهرمونات الدرقية: التيروكسين T4 والتيرونين ثلاثي اليود T3.

تتم السيطرة على هذه العملية بآلية **التلقيم الراجع السلبي Negative Feedback**.

في حالة فرط نشاط الدرق تتشكل **أضداد ذاتية** **لمستقبل TSH**، ترتبط الأضداد المتشكلة بمستقبلات TSH وتقوم بأداء عمل مشابه لعمل هرمون TSH فتحرض تشكيل كميات كبيرة من هرمونات الغدة الدرقية، المشكلة في هذه الحالة عدم القدرة على السيطرة بآلية التلقيم الراجع السلبي، لأن التلقيم الراجع سيؤدي إلى وقف إطلاق هرمون TSH من الغدة النخامية، ولكن سبب الاضطراب هو **الأضداد المتشكلة من قبل الجهاز المناعي** ولا يتعلق بالغدة النخامية !!

تسمى هذه الأضداد: **Long-acting thyroid stimulating hormones**



**المعالجة:**

تستخدم حاجبات بيتا Beta-blockers مثل: **Propranolol** للسيطرة على الأعراض الثانوية: تسرع القلب – التعرق – القلق. ولكنها لا تكفي، لذلك نستعمل الأدوية المضادة للدرق Antithyorid medication.

وقد نلجأ إلى حلول نهائية أخرى: كالاستئصال الجراحي Surgery أو التشعيع باليود المشع Radioactive Iodine لتخريب الغدة الدرقية، وفي هذه الحالة سنحتاج إلى معاوضة هرمونية لهرمونات الغدة الدرقية مدى الحياة.

**فقر الدم الوبيل Pernicious Anemia**

* فقر دم خطير قد يكون قاتلاً، ينتج عن عوز فيتامين B12.
* **سببه**: هو تشكل **أضداد ذاتية** للعامل الداخلي (Intrinsic factor) المسؤول عن امتصاص فيتامين B12 من الأمعاء. وبالتالي يطرح دون أن يتم امتصاصه.
* **العلاج**: يتم عبر حقن فيتامين B12.
* **ملاحظة**: يمتلك الجسم عادة مخزون من فيتامين B12 تكفيه لعدة أشهر ولكن النقص التدريجي للمخزون يسبب هذه الحالة.

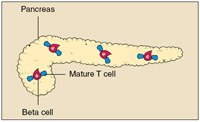
**فقر الدم الانحلالي Hemolytic Anemia**

ينتج عن **أضداد ذاتية** وحيدة النسيلة ضد المستضدات الموجودة على سطح الكريات الحمراء (مثل مستضدات جملة ABO أو مستضدات غريبة تتثبت على سطح الكريات). ترتبط هذه الأضداد على سطح الكريات الحمراء Erythrocytes للشخص نفسه مما يؤدي إلى تثبيت المتممة وتخريب الكريات وانحلالها والتخلص منها بشكل مبكر في الطحال.

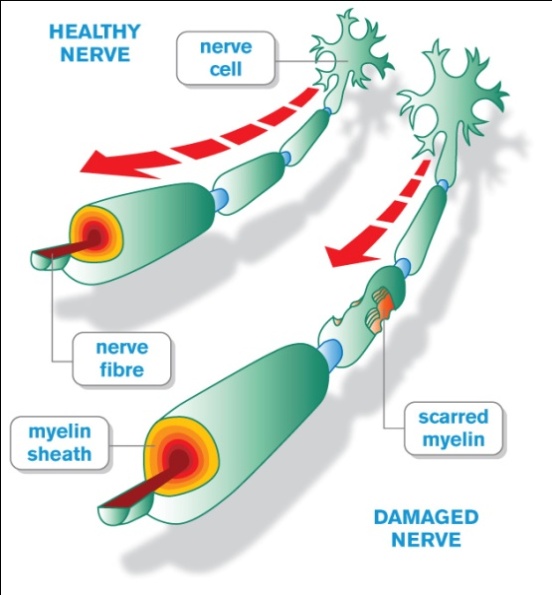
تزداد هذه الحالة عند التعرض لعوامل غريبة (كالطفيليات Parasite، والذيفانات Toxins، وبعض الأدوية) التي تلتصق على الكريات الحمراء.

الأدوية التي تزيد من فقر الدم الانحلالي Drug-induced hemolytic anemia هي أدوية ترتبط بالكريات الحمراء وتجعلها مولدة للأضداد Antigenic. فتتشكل أضداد تقوم بمهاجمة الكريات الحمراء وحلّها.

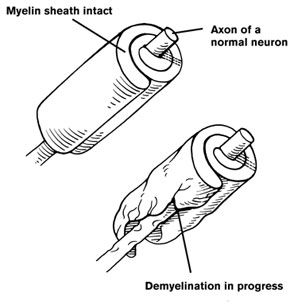
**الداء السكري من النمط الأول The Diabetes Type-1**

كما نعلم تقوم خلايا β في جزر لانغرهانس في البنكرياس بإنتاج هرمون الأنسولينInsulin الذي يعد مسؤولاً عن ضبط غلوكوز الدم وخفضه إلى الحد الطبيعي.

في هذا الداء تقوم **الخلايا التائية** بمهاجمة خلايا β وتخريبها مما يؤدي إلى التوقف عن إنتاج الأنسولين أو إنتاج كميات غير كافية منه وبالتالي ارتفاع الغلوكوز في الدم.

**التّصلّب المتعدد Multiple Sclerosis**

نعلم أن محاور الخلايا العصبية مغمدة بغمد من الميالين Myelin (مكون من طبقة واحدة من الخلايا)، ويشكل هذا الغمد طبقة حماية للألياف العصبية. ما يحدث في مرض التصلب المتعدد هو زوال الميالين Demyelination و تآكل هذه الطبقة وذلك بأحد الطريقتين التاليتين:

1. تقوم الخلايا البائية بإنتاج أضداد لمادة الميالين ترتبط معها وتعمل على تخريبها.
2. مهاجمة مباشرة لطبقة الميالين من قبل الخلايا التائية.

مما يؤدي في النهاية إلى أعراض عصبية التهابية شديدة.

**الوهن العضلي الوخيم Myasthenia Gravis**

وهو مرض ينتج عن تشكيل **خلايا بيتا B cells** أضداد ذاتية للمستقبلات الكولينية النيكوتينية الحركية NM، ينتج عنه حجب لهذه المستقبلات وبالتالي فقدان القدرة على التحكم العضلي وحصول ضعف عام يزداد تدريجياً وقد يصل لدرجة الشلل التام.

**معالجة أمراض المناعة الذاتية:**

المفتاح الأساسي في معالجة أمراض المناعة الذاتية هو **إجراء تعديل مناعي immunomodulation** (إنقاص أو زيادة الاستجابة المناعية)، كما يتم الاستعانة بأدوية أخرى تخفف الأعراض..

**خيارات المعالجة:**

* مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs والكورتيكوستيروئيدات.
* كابحات المناعة Immunosuppressants: مثل: الميتوتريكسات MTX.
* التشعيع Radiation.
* نقل البلاسما plasmapheresis.
* العوامل الحاجبة للخلايا Cell Blocking Reagents:
* aCD20 (Rituxan).
* aCD3 (Telizumab).
* العوامل الحاجبة للسيتوكينات Cytokine Blocking Reagents: مثل TNF-α blocker\* (Humira, Enbrel)

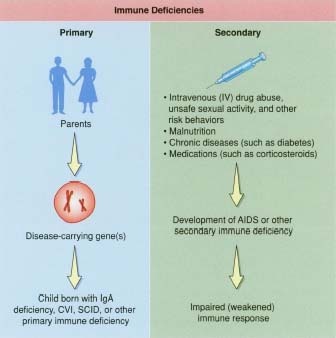
TNF-α هو عامل التنخر الورمي وهو عامل وسيط أساسي في التفاعلات الالتهابية والمناعية يحرض الخلايا المناعية على الرد (سنتحدث عنه بشيء من التفصيل في المحاضرة القادمة).

**أمراض نقص المناعة Immunodeficency Diseases**

حالات مرضية تنتج عن خلل في وظائف الجهاز المناعي (نقص في تفعيل الخلايا المناعية) يصنف إلى نمطين:

1. **نقص المناعة الخلقي Primary:**

يتطور عند الأطفال والرضع infants، وهو غالباً **وراثي المنشأ genetic** وقد تكون **نمائية developmental**  حيث يحدث خلل في أحد الخطوط المناعية، ومنها:

1. داء الورم الحبيبي المزمن Chronic Granulomatous Disease.
2. العوز المناعي المشترك الوخيم Severe Combined ImmunoDeficiency (SCID).
3. DiGeorge syndrome.
4. Bruton-type agammaglubulinemia.

**العوز المناعي المشترك الوخيم Severe Combined ImmunoDeficiency (SCID):**

يحدث نقص في الاستجابة المناعية بنوعيها: **الخلطية Humoral** و**الخلوية Cellular.**

نتيجة **خلل جيني** يؤدي إلى:

1. نقص ملحوظ في عدد الخلايا للمفاوية التائية والبائية.
2. خلل في مستقبلات **الانترلوكين IL** حيث يتحرر ولكنه يكون غير قادراً على الارتباط بمستقبلاته.
3. خلل في أنزيم **الأدينوزين دي أميناز ADA** المسؤول عن استقلاب مواد معينة في الخلايا التائية وبالتالي خلل هذا الأنزيم يؤدي إلى تراكم مستقلبات سامة في الخلايا.

* هذا المرض قاتل إذا لم تتم معالجته.
* **العلاج:** زرع نقي العظام.

1. **نقص المناعة المكتسب Acquired:**

يتطور في مراحل متقدمة من العمر، ويحدث نتيجة:

1. التوتر والقلق الشديد Sever stress: الذي يؤدي إلى زيادة إنتاج الستيروئيدات القشرية التي تقوم بكبح الاستجابة المناعية الخلوية Cell-mediated immunity.
2. سوء التغذية والظروف البيئية المحيطة Malnutrition & environmental: تؤدي إلى نقص في إنتاج الخلايا اللمفاوية التائية والبائية.
3. متلازمة نقص المناعة المكتسبة AIDs: التي يسببها فيروس الـ HIV والذي يهاجم اللمفاويات التائية CD4+ مؤدياً إلى تناقص عددها وترك الجسم عرضة للأخماج الانتهازية Opportunistic infections.

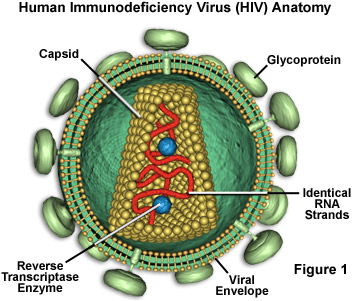
**متلازمة عوز المناعة المكتسبة Acquired ImmunoDeficiecy Syndrome:**

**العاـمل الممرض Pathogen:**

فيروس HIV (Human Immunodeficiency Virus) وهو من فيروسات الانتساخ العكسي الـ Retrovirus.

يوجد نمطين من هذا الفيرس:

* HIV-1 وهو متنشر في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا.
* HIV-2 وهو منتشر في غرب أفريقيا.



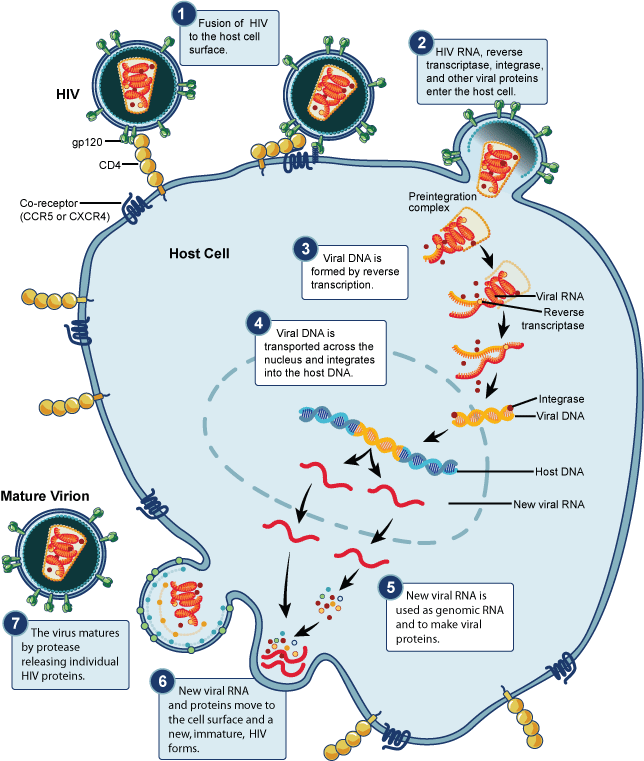
**بنيــــــة الفيروس:**

1. غلاف خارجي أو محفظة Envelpoe.
2. كابسيد Capcid.
3. المادة الوراثية ssRNA (Single Stranded RNA).
4. أنزيمات:

* أنزيم النسخ العكسي Reverse transcriptase.
* أنزيم Intrgrase.
* أنزيم البروتياز Protease.

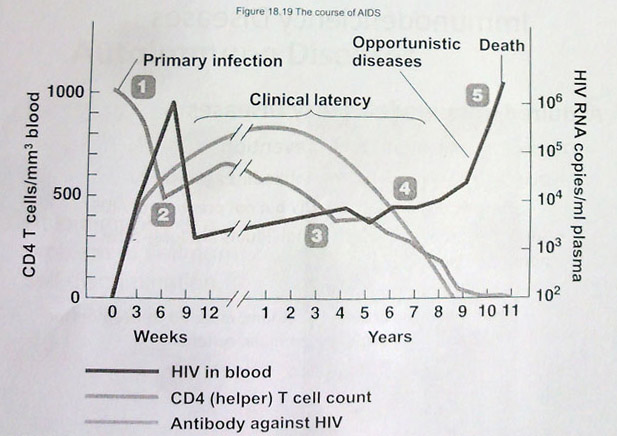
1. البروتينات المسؤولة عن الالتصاق: Gp 41و Gp120.

**دورة تكاثر الفيروس HIV cycle:**

1. الالتصاق Attachment: يقترب الفيروس من الخلية الهدف (الخلايا التائية من نمط CD4+)، ويلتصق بها بوساطة بروتينات الالتصاق، ثم يحدث اندماج لغلاف الفيروس مع غلاف الخلية.
2. الدخول والتعري Entry and uncoating: يدخل الكابسيد و المادة الوراثية إلى داخل الخلية المضيفة وتبقى المحفظة في الخارج، ويحدث تحلل للكابسيد وتتحرر مكوناته داخل سيتوبلاسما الخلية.
3. اصطناع الـ DNA: يقوم أنزيم **النسخ العكسي Reverse transcriptase** بانتساخ الـ **ssRNA** وتشكيل **ssDNA**، وهذا الـ **ssDNA** يخضع مرة أخرى للانتساخ بوساطة أنزيم النسخ العكسي ليشكل طاق آخر متمم له فنحصل على **dsDNA** يدخل نواة الخلية المضيفة ويندمج مع مادتها الوراثية. 
4. تبدأ بعدها عملية اصطناع المادة الوراثية (ssRNA) وبروتينات الفيروس (البروتينات المشكلة للكابسيد وبروتينات الغلاف) بالاستعانة بريبوزومات الخلية المضيفة
5. التجميع والنضج Assembly and Maturation: يتم تجميع مكونات الفيروس ويتحرر من الخلية المضيفة محيطاً نفسه بجزء من غلافها.
6. وبذلك يتم إنتاج آلاف الفيروسات الجديدة.

* **يوضح المخطط الزمني التالي مراحل مرض عوز المناعة المكتسب منذ دخول الفيروس الجسم مروراً بمرحلة الكمون ومن ثم مرحلة ظهور الأعراض:**

1. **تركيز فيروس الـ HIV في الدم:** حيث يرتفع تركيزه خلال الأسابيع الأولى ثم يتراجع (ويعزى ذلك إلى رد فعل الجهاز المناعي) ومن ثم يعود ليرتفع بشكل متدرج مع الزمن.
2. **تعداد الخلايا التائية CD4+ في الدم:** حيث تكون مستوياتها طبيعية في البداية ثم لا تلبث أن تنخفض بزيادة تركيز الفيروس في الدم مما ينجم عنه نقصان في الاستجابة المناعية الخلوية وإتاحة الفرصة للجراثيم الانتهازية بمهاجمة الجسم وإحداث أخماج قاتلة.
3. **مستويات الأضداد في المصل (Antibodies against HIV):** في بداية المرض نجد ارتفاع ملحوظ في الأضداد حيث تصل الذروة بعد حوالي السنة ثم تبدأ بالانخفاض حتى تنعدم ويعزى ذلك إلى:

* ضعف قدرة الجهاز المناعي على إنتاج أضداد جديدة.
* ظهور طفرات في الفيروس مما يجعل الأضداد المتشكلة ضده غير فعالة.

يتميز فيروس HIV بمروره بمرحلة **كمون** **سريري Clinical Latency**؛ حيث يكون الفيروس موجوداً في الدم والمناعة مثبطة ولكن لا وجود للأعراض.

**وبائيات عوز المناعة المكتسب Epidemiology of AIDs:**

إن انتقال الفيروس عن طريق الدم، السوائل الجنسية، حليب الأم (بشرط احتوائية الفيروس بشكل مركز) هو كافٍ لإحداث العدوى على أن يحقن في الجسم أو يلامس الأغشية المخاطية.

ينتقل الفيروس بشكل أساسي بالعلاقات الجنسية والحقن الوريدي للأدوية وعن طريق المشيمة وحليب الإرضاع.

**التشـــــــخيص Diagnosis:**

يعتمد على معايرة الأضداد في المصل إلا أنها تكشف وجود الفيروس في الدم وليس الإصابة بالـ AIDs، كما أنها غير كافية لأننا كما لاحظنا على المخطط ينخفض تركيز الأضداد بشكل ملحوظ في المراحل المتقدمة من المرض..

* هناك نسبة ضئيلة من الأفراد المصابين بالعدوى لا يتطور لديهم المرض لفترة طويلة، ربما بسبب فيروس معيب أو طفرات في مستقبلات الفيروس على الخلية أو أنهم يملكون جهاز مناعي متظور بشكل جيد.

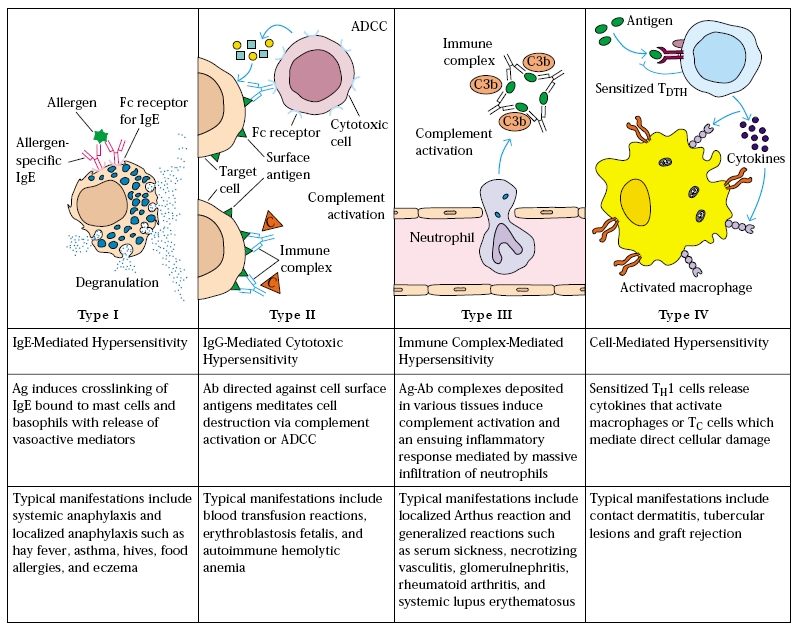
**العــــــــــــلاج:**

يعطى كوكتيل من **مضادات فيروسات الانتساخ العكسي Anti-Retroviral Therapy ART** تنقص من انتساخ الفيروس ولكنها لا تؤثر على الأخماج التي تتطور مع الحالة حيث يتم معالجتها بشكل إفرادي.

هناك محاولات حالية لاصطناع لقاح ضد الايدز إلا أنه قيد التطوير.

**فرط التحسس Hypersesitivity**

عبارة عن استجابة مناعية مبالغ فيها (غير طبيعية) ضد **مستضد غريب Foreign antigen** نميز أربعة أنماط من فرط التحسس:

* **Type I "immediate Hypersensitivity":** فرط التحسس الفوري.
* **Type II "Cytotoxic Hypersensitivity":** فرط التحسس السام للخلايا.
* **Type III "Immunocomplex-mediated Hypersensitivity":** فرط التحسس المتواسط بمعقدات مناعية (ضد-مستضد).
* **Type IV "Delayed or cell-mediated Hypersensitivity":**فرط التحسس المتأخر أو المتواسط بالخلايا.

**فرط التحسس الفوري Immediate Hypersensitivity (Type I):**

وهو فرط استجابة مناعية ضد جسم غريب non-self ولكنه ليس عدو يدعى **العامل المحسس Allergen=Allergy generator** (مثل حبات الطلع- بعض الأغذية- بعض الأدوية -بعض النباتات- أوبار بعض الحيوانات ...) ويدعى هذا النمط من فرط التحسس بـ الحساسية أو الأرجيّة Allergy.

**الآليـــــــــة:**

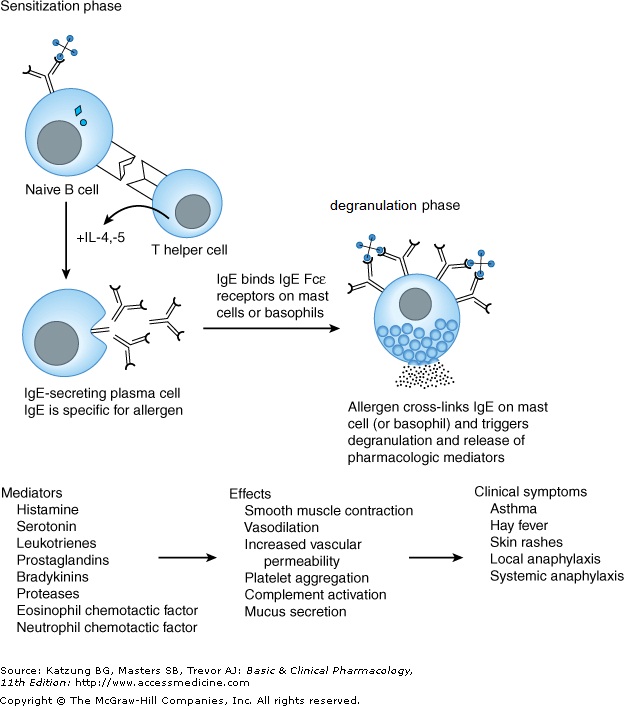
ينتج هذا النمط من فرط التحسس عن تحرير للجزيئات الالتهابية عند الاستجابة لمستضد ما، وتتطور هذه الاستجابة بشكل فوري بعد التعرض للمستضد وتتم هذه العملية على مرحلتين:

1. **مرحلة التحسيس Sensitization:**

ويتم في هذه المرحلة التعرف على المستضد لأول مرة حيث:

* تقوم **الخلايا المقدمة للمستضدات APCs** ببلعمته وإظهار المحددات المستضدية على سطحها لتتعرف عليها **اللمفاويات التائية المساعدة** **Th2** **cell.**
* تتفعل **اللمفاويات التائية المساعدة Th2 cell** وتحرر **انترلوكين IL-4** الذي يفعل اللمفاويات البائية ويحرضها على التناسل وإعطاء **خلايا بلاسمية.**
* تفرز **الخلايا البلاسمية** الناتجة أضداداً من نمط **IgE** ترتبط على سطح **الخلايا البدينة Mast** **cells** بشكل أساسي كما ترتبط على سطح **الأسسات** **Basophiles** **والحمضات** **Eosinophils**، تحوي هذه الخلايا على حبيبات حاوية على **الهيستامين** بالإضافة إلى وسائط التهابية أخرى: **الكينين**، **البروستاغلاندين**، **اللوكوترين**، **البروتياز** وغيرها...).

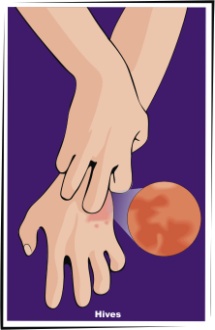
1. **انفجار الحبيبات Degranulation:**

عند الدخول الثاني للمستضد إلى الجسم يرتبط مع الأضداد الموجودة على سطح الخلايا البدينة مما يسبب انفجار هذه الخلايا وتحرر الوسائط الالتهابية السابقة والتي تسبب توسع في الأوعية الدموية واحمرار وألم وارتفاع في حرارة المنطقة المصابة.

**الأعــــــــــراض:**

1. **أعراض التفاعلات التحسسيّة الموضعيّة Localized Allergic Reactions:**

غالباً **خفيفة Mild** وتختلف حسب مكان دخول العامل المحسسّ:

* **عن طريق الجلد:** يحدث **شرى Urticaria أو Hives** (طفح جلدي موضعي أو منتشر في الجسم كله).
* **عن طريق الاستنشاق:** يحدث ضيق في التنفس (أعراض **الربو**).
* **عن طريق الجهاز الهضمي** (الأغذية الحاوية على محسسات): يحدث **إسهال** واضطرابات هضمية أخرى..

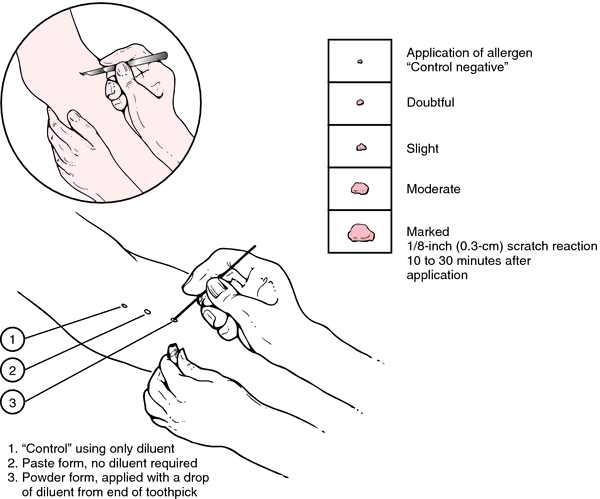
1. **أعراض التفاعلات التحسسيّة الجهازيّة Systemic Allergic Reactions:**

يحدث في هذه الحالة انفجار للعديد من الخلايا البدينة في وقت واحد وتحرر لكميات كبيرة من الهيستامين والوسائط الالتهابية الأخرى مما يؤدي إلى **توسع شديد في الأوعية الدموية** ينتج عنه **هبوط شديد في الضغط** بالإضافة إلى **تقبض القصبات** وظهور أعراض **الاختناق Suffocation** وهذا ما يسمى **الصدمة** **التآقية Anaphylaxis or Anaphylactic Shock.**

* وكما نعلم فإن العلاج هنا يكون إسعافياً بحقن الأدرينالين.

**التشـــــــــــخيص:**

* يعتمد التشخيص بشكل أساسي على **معايرة مستويات أضداد IgE** في المصل وملاحظة ارتفاعها ضد عامل محسس معين.
* كما يمكن إجراء **اختبار التحسس** **Skin test** كإجراء بديل؛ حيث يتم حقن كمية بسيطة من العامل المحسس تحت الجلد ففي حال وجود فرط تحسس تظهر بقعة حمراء على الجلد يختلف قطرها باختلاف درجة التحسس.



**الوقايـــــــــة:**

1. تحديد العامل المحسس وتجنبه.
2. تحديد الأغذية المحسسة وحذفها من النظام الغذائي.
3. **علاج مناعي Immunotherapy**:

يتم إعطاء سلسة من الحقن **الممدة** الحاوية على العامل المحسس لتهيئة الجسم لوجوده ويتم تكرار هذه العملية كل 2-3 سنوات.

**العـــــــــلاج:**

* يمكن إعطاء أدوية **تعاكس تأثير الوسائط الالتهابية**:

مثل: **مضادات الهيستامين** تعيد تركيز الهيستامين في الدم إلى وضعه الطبيعي.

* **علاج الربو:** باستخدام **الستيروئيدات القشرية** **Corticosteroids** **والموسعات** **القصبية** **Bronchodilators**.
* يستخدم **الأدرينالين** لتعديل معظم آليات الصدمة التآقية حيث يعطي التأثيرات التالية:
* يسبب ارتخاء العضلات الملساء (القصبية)
* ينقص نفوذية الأوعية الدموية.

تحتاج نوبات الربو الحادة والصدمة التآقية الحادة إلى علاج إسعافي كما ذكرنا.

**فرط التحسس من النمط Cytotoxic (Type II):**

في هذا النمط تقوم الاستجابة المناعية المتولدة بتدمير الخلايا الحاملة للمستضدات الغريبة على سطحها، وغالباً ما يكون التدمير مشتركاً بين الجملة المتممة والأضداد، حيث تتعرف الجملة المناعية على المستضد الغريب Antigen الموجود على سطح خلية ما وتقوم بإنتاج أضداد Antibodies تُفعّل بارتباطها مع المستضد **جملة المتممة The Complement** التي تقوم بتخريب الخلية.

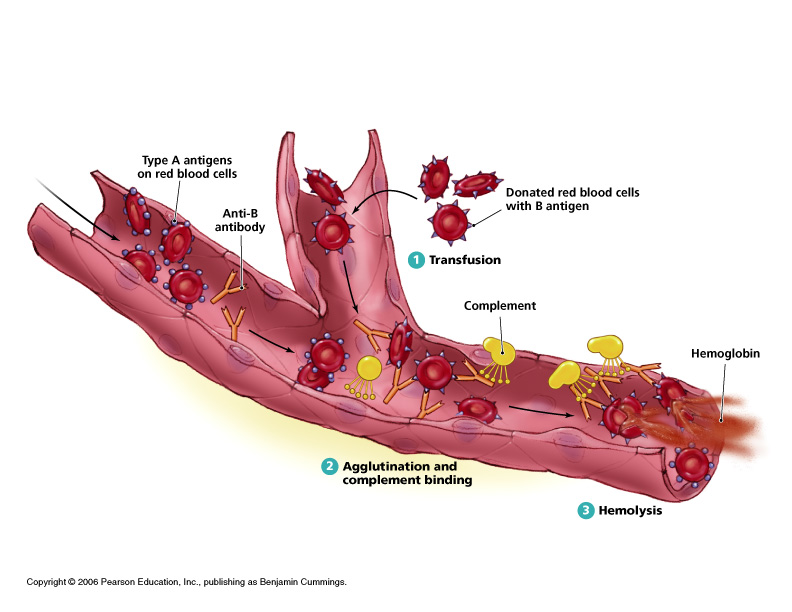
يضم مجموعة من أمراض المناعة الذاتية، ومن الأمثلة عليه:

1. انحلال الدم الناتج عن تدمير كريات الدم الحمر عند القيام بعملية نقل دم غير متوافق من حيث **الزمر ABO**.
2. **انحلال الدم الولادي** الناتج عن تدمير كريات الدم الحمر للجنين بسبب الاختلاف في **الزمرة Rh**.
3. رد الفعل التحسسي تجاه بعض الأدوية التي تلعب دور **نواشب Haptens** وذلك عند ارتباطها على بروتينات كبيرة (التي بدورها تجعل الجسم قادراً على التعرف على هذه النواشب وتشكيل رد فعل مناعي ضدها).

**نظام الـ ABO وتفاعلات نقل الدم:**

نعلم أن الزمر الدموية عند الإنسان تكون ناتجة عن وجود مستضدات متوضعة على سطح أغشية الكريات الحمر، ولهذه المستضدات نمطين إما **A antigen** أو **B antigen**. تحمل كريات الدم الحمر لكل شخص أحد هذين المستضدين أو كليهما أو لا تحمل أياً منهما، ويحوي المصل على أضداد معاكسة للمستضدات المتوضعة على سطح كريات الشخص الواحد؛ وبالتالي نجد الزمر الدموية التالية:

* **الزمرة :A** يوجد المستضد A على سطح الكرية الحمراء ويحوي المصل أضداداً من نمط Anti B.
* **الزمرة :B** يوجد المسضد B على سطح الكرية الحمراء ويحوي المصل أضداداً من نمط Anti A.
* **الزمرة AB:** يوجد المستضدين معاً ولا يحوي المصل أية أضداد ضد المستضدات A أو B.
* **الزمرة :O** عندما لا تحمل الكرية أي من المستضدين A وB ويحوي المصل أضداداً من نمط Anti A و Anti B.
* تحدث تفاعلات نقل الدم عندما يستقبل الشخص دماً من زمرة دموية مخالفة لزمرته، حيث ترتبط الأضداد الموجودة في مصل الآخذ مع المستضدات الموافقة لها والموجودة على سطح الكريات الحمر لدم المعطي وتحفز **جملة المتممة** التي تهاجم الكريات المنقولة مسببة تدميرها وانحلال الدم. ونميز حالتين:



* **مصل الآخذ يحوي مسبقاً على أضداد لمستضدات زمر الدم الغريبة عنه:**

يحدث تدمير مباشر لكريات دم المعطي وانحلال للدم.

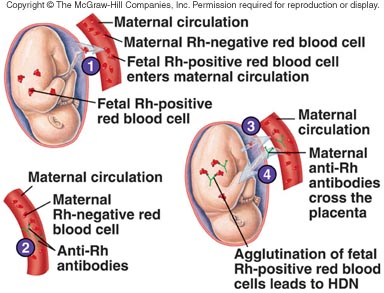
* **لا يحوي مصل الآخذ مسبقاً على أضدادا لمستضدات زمر الدم الغريبة عنه:**

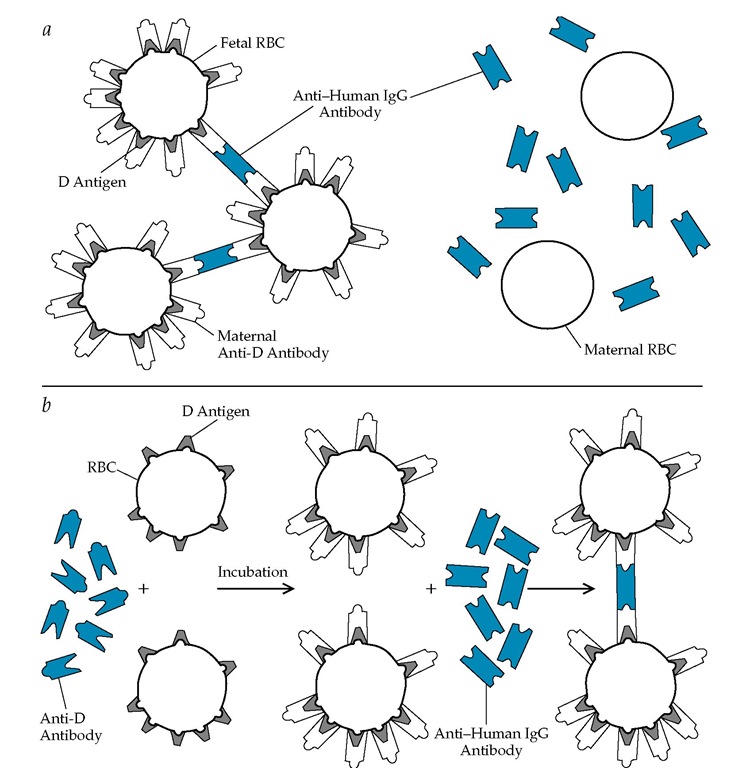
في هذه الحالة تدخل الكريات الحمر المنقولة إلى الدوران وتعمل بشكل طبيعي لفترة من الزمن ريثما يتعرف الجهاز المناعي على المستضدات الغريبة الموجودة على سطحها ويشكل لها أضداداً ترتبط معها وتسبب في النهاية تدميرها.

**نظام الـ Rh ومرض انحلال الدم الولادي Hemalotic disease of the newborn:**

* **المستضد Rh أو العامل الريزوسي:**

يوجد هذا المستضد على سطح الكريات الحمر عند كل من الإنسان وقرد الريزوس، ويملك حوالي 85% من البشر هذا المستضد ويُعرفون **بـإيجابي العامل الريزوسي Rh+**، في حين يغيب هذا العامل عند الـ 25% الباقين ويُعرفون **بـسالبي العامل الريزوسي Rh-**.

تظهر المشكلات مع هذا النوع من المستضدات في حالة **الحمل** عندما تكون **الأم سلبية الريزوس Rh- والجنين إيجابي الريزوس Rh+** ؛ فخلال فترة الحمل تنتقل بعض كريات دم الجنين إلى جسم الأم عبر المشيمة ويقوم جهازها المناعي بتشكيل أضداد ضد العامل الريزوسي الموجود على سطح هذه الكريات ويختزنها وغالباً ما يمر الحمل الأول بشكل طبيعي، تبقى المشكلة عند **الحمل الثاني** في حال كان الجنين أيضاً إيجابي الريزوس فعندها تعبر الأضداد السابقة من دم الأم إلى الجنين وتسبب انحلال دمه إما في المرحلة الجنينة أو بعد ولادة الجنين بفترة قصيرة.

* ويتم العلاج بإعطاء الأم أضداداً مضادة للأضداد المتشكلة لديها وتسمى **RhoGAM** وبالتالي يتم تخريب الأضداد المتشكلة ضد العامل الريزوسي وضمان عدم انتقالها إلى الجنين وحمايته من انحلال الدم الولادي.

**الأدوية المحرضة للتفاعلات المناعية من نمط الـ Cytotoxic:**

كما ذكرنا قبل قليل فإن بعض الأدوية تلعب دور ناشبة وتتثبت على سطح بروتينات كبيرة تسمح بتعرف الجهاز المناعي عليها وتشكيل أضداد موافقة لها مسببة أمراضاً عديدة:

* **الفرفريات الناتجة عن نقص الصفيحات المناعي Immune Thrombocytopenic purpura:**

تحدث هذه الفرفريات (التكدمات) عندما تتثبت بعض الأدوية على سطح الصفيحات الدموية ليراها الجهاز المناعي على أنها جسم غريب ويشكل أضداداً لها تهاجم الصفيحات وتحفز المتممة مؤدية في النهاية إلى تخريب الصفيحات وتدميرها محدثة نقصاً في عددها Thrombocytopenia.

* **ندرة المحببات Agranulocytosis.**
* **فقر الدم الانحلالي Hemolytic anemia.**

**فرط التحسس المتواسط بالمعقدات المناعية (Type III) Immune Complex-Mediated Hypersensitivity:**

يتنج هذا النمط عن تشكيل **معقدات مناعية (ضد- مستضد)** تتراكم في الجسم مسببة تفاعلات مناعية **موضعية Localized** أو **جهازية Systemic**. ومن الأمثلة عليها:

**التفاعلات المناعية الموضعية Localized Reactions:**

1. التهاب الرئة التحسسي Hypersensitivity Pneumonitis:

عند استنشاق المستضد إلى الرئتين يتم تحفيز الجهاز المناعي على إنتاج أضداد موافقة للمستضد تبقى في الدم، وعند دخول المستضد نفسه إلى الجسم **مرة ثانية** ترتبط هذه الأضداد معه وتتشكل معقدات مناعية ضد- مستضد تترسب ضمن الشعب الهوائية في الرئتين وتُفعّل كل من **البالعات والمتممة** التي تقوم بدورها بجذب **الوسائط الالتهابية** وإحداث تفاعلات التهابية مسببة تخريب المنطقة من الرئة التي تراكمت فيها المعقدات.

1. التهاب الكبيبات الكلوية Glomerulonephritis:

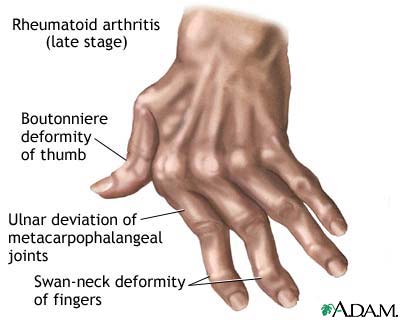
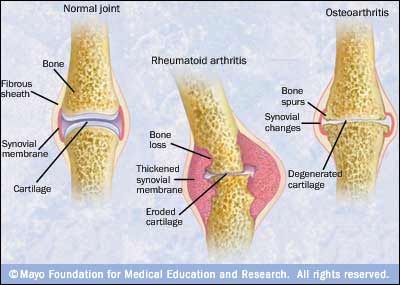
يتم تصفية المعقدات المناعية ضد- مستضد الموجودة في الدم ضمن الكبيبات الكلوية وقد تتراكم فيها مسببة تفاعلاً التهابياً بالآلية السابقة ذاتها وبالتالي تلحق الضرر بالخلايا الكبيبة وتعيق عملها في تصفية الدم مؤدية في النهاية إلى حدوث **فشل كلوي Kidney failure** ينتهي بالموت!

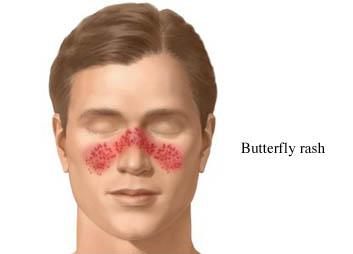
**التفاعلات المناعية الجهازية Systemic Reactions:**

1. التهاب المفاصل الروماتيدي Rheumatoid Arthritis:

في هذه الحالة تتراكم المعقدات المناعية في **المفاصل** وتسبب تفاعلاً التهابياً واستدعاءً للعديد من الوسائط الالتهابية التي تقوم بتخريب المفاصل وتدميرها.

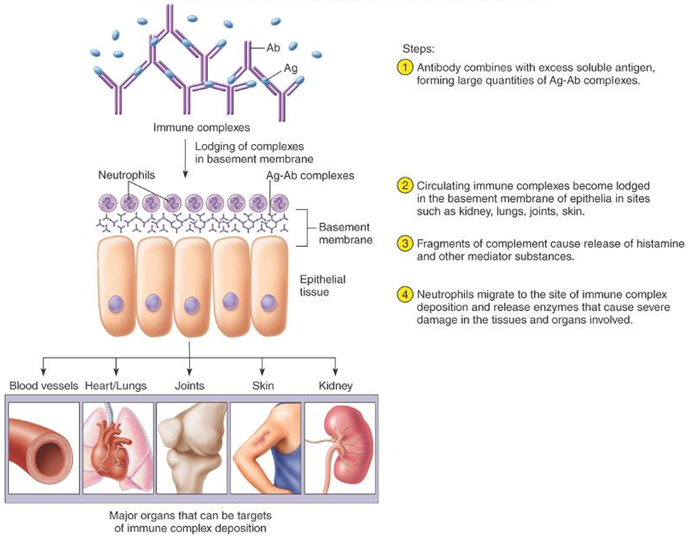
وتتم المعالجة باستخدام **مضادات الالتهاب Anti-inflammatory drugs**

****

1. الذئبة الحمامية الجهازية Systemic Lupus Erythematosus (SLE):

في هذا المرض تتشكل أضداد ذاتية موجهة ضد:

* **الحمض النووي الـ DNA** في جميع خلايا الجسم ترتبط معه وتشكل معقدات مناعية.
* كما تظهر أضداد ضد **كريات الدم الحمر والصفيحات واللمفاويات والخلايا العضلية**.
* إن آلية تحفيز هذا المرض غير معروفة بشكل واضح، ويتم **العلاج** باستخدام:
* **كابحات المناعة Immunosuppressants:** التي تنقص من تشكل الأضداد.
* **الغلوكوكورتيكوستيروئيدات Glucocorticoids:** التي تنقص من الالتهاب.



**فرط التحسس المتأخر أو المتواسط بالخلايا Delayed or cell-mediated Hypersensitivity(Type IV):**

يسمى هذا النمط بالمتأخر لأن التفاعل الالتهابي يظهر بعد **12-24 ساعة** من التماس مع بعض المستضدات، يتدخل في هذا النمط كل من:

**المستضدات والخلايا المقدمة للمستضدات APCs واللمفاويات التائية T-cells.**

ويعزى هذا التأخر إلى الوقت الذي تستغرقه **البالعات macrophages واللمفاويات التائية T-cells** للهجرة إلى مكان دخول المستضد والتفعيل والتكاثر.

ومن الأمثلة عليها:

1. تفاعل الاستجابة للتوبيركولين (السلين) Tuberculin Response :

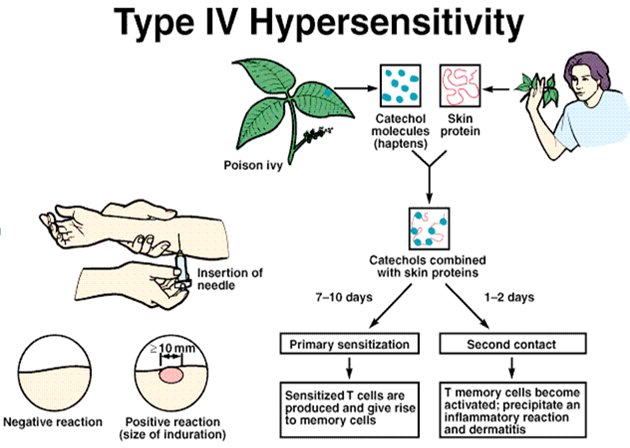
يستخدم اختبار **التوبيركولين** لتشخيص التماس مع مستضدات **M**.**tuberculosis** (سواء بالإصابة بمرض السل أو نتيجة أخذ اللقاح)؛ حيث يتم حقن التوبيركولين (مستضد لجرثومة السل) **تحت الجلد** مما يسبب استجابة مناعية لدى الشخص **المصاب بالسل** أو الذي **أعطي لقاح السل سابقاً** (وذلك بسبب تعرضهم المسبق لهذا المستضد وامتلاكهم خلايا ذاكرة نوعية له)، ولا تظهر أي استجابة لدى الأفراد غير المصابين أو غير الملقحين.

* وتظهر الاستجابة على شكل بثرة حمراء قاسية.

1. التهاب الجلد الناتج عن التماس مع عامل محسس Allergic contact dermatitis:

وهي عبارة عن استجابة مناعية متواسطة بالخلايا؛ فعند تماس الجلد مع العامل المحسس يسبب هذا العامل **تغيراً كيميائياً في بينة بروتينات الخلايا الجلدية** المعرضة له جاعلاً منها بروتينات غريبة عن الجسم **foreign** فتقوم الخلايا المناعية بمهاجمة الخلايا الحاملة للبروتينات المعدلة كيميائياً Chemically modified skin proteins وتؤدي إلى تهيج شديد وطفح جلدي.

* تتم المعالجة ب**الغلوكوكورتيكوستيروئيدات** **Glucocorticoids.**



1. رفض الطعم Graft Rejection:

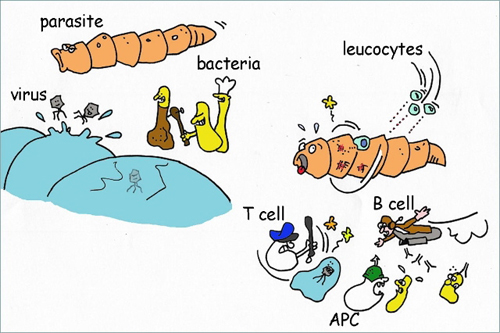
يتعرف الجسم على الطعم المزروع على أنه جسم غريب كون خلايا هذا الطعم تحمل جزيئات **MHC** مختلفة عن جزيئات **MHC** الموجودة على خلايا الجسم، ويعتمد الرفض على **درجة البعد** بين الطعم والمستقبل فكلما كان الطعم أقرب كان رد الفعل المناعي ضده أقل وبالعكس (وقد ذكرنا أنماط الطعم في المحاضرة السابقة).

1. Graf-versus-Host Disease (GVHD):

عند نقل **خلايا جذعية من نقي العظام** من شخص لآخر، تتعرف **الخلايا التائية** المنتجة من قبل خلايا نقي العظم الجديد على خلايا المضيف نفسه على أنها جسم غريب وتقوم بمهاجمة خلايا الجسم حسب نوع جزيئات الـ MHC المختلف بينهما:

* إذا كان الاختلاف بينهما في الـ **MHC class- I** تقوم الخلايا التائية الجديدة بمهاجمة **جميع النسج** في جسم المتلقي.
* أما إذا كان الاختلاف بينهما في الـ **MHC class-II** تقوم الخلايا التائية الجديدة بمهاجمة الخلايا المناعية **المقدمة للمستضدات APCs**.
* تتم المعالجة بإعطاء **كابحات المناعة Immunosuppresants**.

**المحاضرة القادمة هي المحاضرة الأخيرة موضوعها الأدوية الكابحة للمناعة Immunosuppressant Drugs**

****

******

******

***Done by: Amira – Eyad***