

هر سیستم از رسوب پی در پی تیغه‌ها تشکیل یافته است که از محیط آغاز می‌گردد (شکل) به طوری که سیستم‌های جوانتر مجاری وسیعتر دارند بنابراین در سیستم‌های هاورسی بالغ آخرین تیغه که تشکیل می‌شود بیش از سایرین به مجرای مرکزی نزدیک است. تیغه‌های چرخشی داخلی و خارجی (سیستم آندوستی و پریوستی) پیرامون حفره مغز استخوان و بلافاصله زیر پریوست قرار گرفته‌اند این تیغه‌ها به طور مدور پیرامون حفره استخوان در مرکز آرایش یافته‌اند سیستم پریوستی نسبت به سیستم آندوستی از تیغه‌های بیشتری برخوردار است.

بین دو سیستم چرخشی داخلی و خارجی سیستم‌های هاورسی وجود دارد در میان آنها گروه‌های مثلی شکل با بی‌نظمی از تیغه‌های موازی به نام تیغه‌های بین سیستم‌ها ( نمایانگر تیغه‌هایی بینابینی یا حد فاصل ) هستند که از سیستم‌های هاورسی در جریان رشد و قالب‌گیری استخوان بر جای مانده است .

### ترمیم شکستگی:

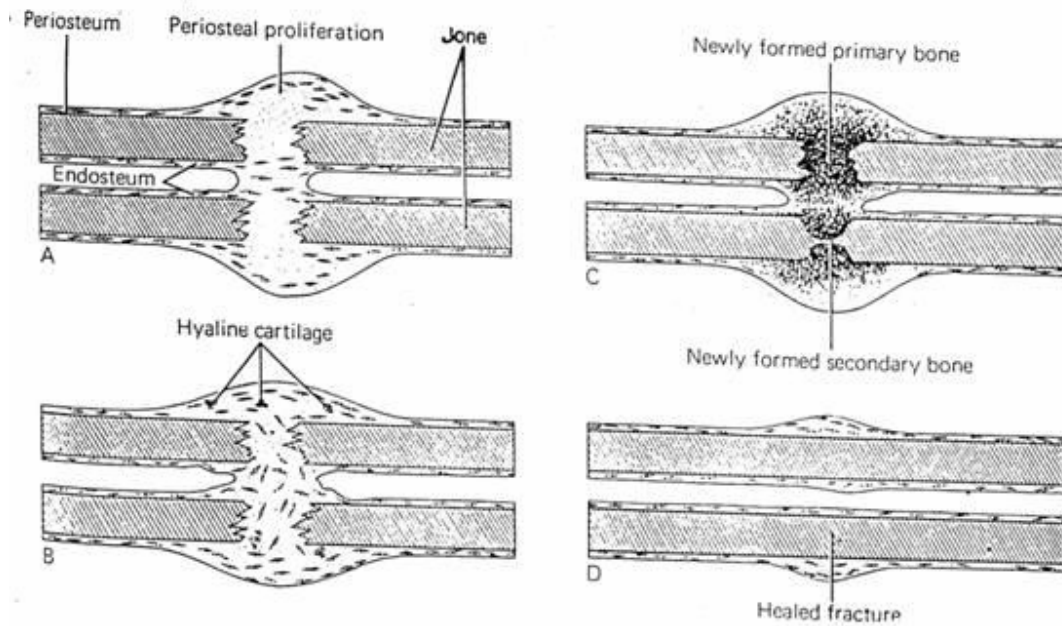
هنگامی که یک استخوان میشکند آسیب به عروق خونی موجب پیدایش یک خونریزی موضعی همراه با تشکیل لخته خونی می‌شود . تخریب بستر استخوانی و مرگ سلول‌های استخوانی مجاور شکستگی نیز رخ میدهد.

در جریان ترمیم لخته خونی، بقایای سلولی، و بستر آسیب دیده استخوان به وسیله ماکروفاژها به واسطه دیده میشود و پریوست و آندوست پیرامون شکستگی با تکثیر شدید سلول‌های پیش‌ساز استخوان پاسخ نشان میدهند که این امر موجب تشکیل بافت سلولی به دور شکستگی شده که در حد فاصل دو انتهای استخوان شکسته نفوذ مینماید. (شکل ۱۶)

پس قطعات کوچک غضروف موجود در بافت همبند پیرامون شکستگی بر اثر فرآیند استخوان‌سازی داخل غضروفی به استخوان نارس تبدیل می‌شوند. استخوان‌سازی داخل غشائی نیز موجب تشکیل استخوان می‌گردد بدین ترتیب در شکستگیها استخوان‌سازی داخل غشائی و داخل غضروفی به طور همزمان وارد عمل می‌شوند و تراپکولاهای نامنظم تشکیل شده استخوان‌های نارس موقتاً انتهای استخوان شکسته را به هم متصل کرده و یک کال استخوانی (bone callus) را پدید می‌آورند.

فشار طبیعی که در جریان ترمیم و در طول بازگشت تدریجی بیمار به فعالیت بر استخوان وارد می‌شود موجب شکل‌گیری مجدد کال استخوانی میگردد.

از آنجا که این گونه فشارها با آن دسته فشارهایی که در خلال رشد استخوان به آن وارد میشود یکسان است بنابراین حالت دادن به ساختمان آن و شکل‌گیری مجدد کال استخوان را مانند قبل از شکستگی بازسازی می‌کند بدین ترتیب ساختمان استخوانی اولیه کال به تدریج جذب مجدد شده و توسط استخوان تیغه‌ای جانشین می‌شود و که منجر به تجدید ساختمان اصلی استخوان میگردد. (شکل) بافت استخوان بر خلاف سایر بافتهای همبند بدون تشکیل جوشگاه (scar) بهبود می‌یابد.



شکل ۱۵ : ترمیم استخوان شکسته توسط تشکیل بافت استخوانی تازه از طریق تزیاید سلولهای پریوست و آندوست.

Refranc:

1. basic histology tenth edition 2003  
Jose carnerio Luiz carlos  
Junqueira
2. Atlas of normal histology(Sixth edition)  
Mariano S.H. di Fiore  
Edited by viclor P.Eroschenko

**اصلاحیه Bone remodeling**

استخوان ها دارای واحدی بنام (Bone Remodeling Unit) BMU هستند که واحد عملیاتی و ساختمانی استخوان بوده و روند Bone Remodeling در این واحد ها انجام شده و این واحد در مراحل زندگی دچار اختلال در عمل و کاهش تعداد می گردد که این حالت به علت بیماریهای مختلف و روند فیزیولوژیک (مثلا بعد از یائسگی و افراد مسن) ایجاد می گردد .

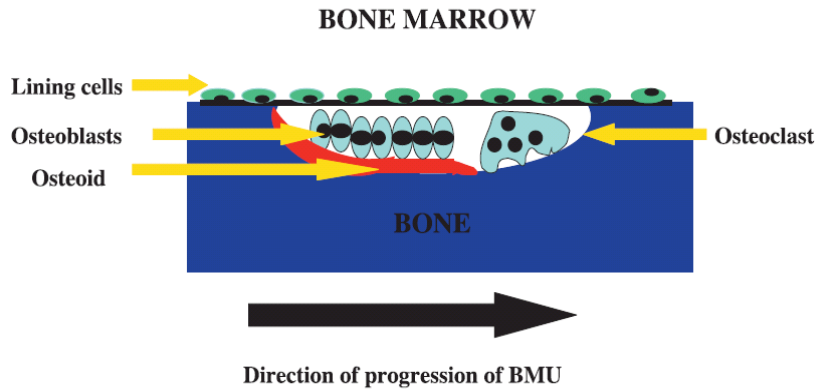


Figure 1 Diagram of a bone remodelling compartment (BRC) as proposed by and reproduced with permission from Hauge *et al.* (2001). The lining cells (and presumably also endosteal membrane) normally covering the quiescent bone surface become separated from the cancellous bone surface by disruption of the junctions normally present between lining cells and osteocytes embedded in bone, but remain intact during the remodelling cycle. Inside the canopy so formed, osteoclasts derived from circulating precursors resorb bone, and osteoblasts derived from the lining cells of the canopy form new bone within the cavity created by osteoclasts. BMU, basic multicellular unit.

**Peak Bone Mass :**

میزان استخوان ساخته شده و قبلی در هر زمان را توده استخوان یا Bone Mass میگویند . از بدو تولد تا حدود ۲۵سالگی این میزان فزاینده بوده و از حدود ۴۵-۵۰ سالگی در خانمها و حدود ۶۵ سالگی در آقایان این توده کاهش می یابد . میزان توده استخوانی افراد در سنین حدود ۲۵-۳۵ سالگی حداکثر مقدار خود بوده که تحت عنوان Peak Bone Mass نامیده می شود . بررسی ها نشان می دهد که P.B.M % ۹۰ در حدود ۱۸سالگی بدست می آید و این افزایش در P.B.M تا پایان دهه سوم زندگی ادامه دارد . مطالعات نشان می دهد که افزایش ۵ % در P.B.M باعث کاهش شانس ۴۰ % شکستگی در طول عمر می گردد .

**فاکتورهای موثر در Peak Bone Mass**

فاکتورهای موثر در این مورد بطور دقیق مشخص نشده ولی عوامل ژنتیک ، فعالیت های ورزشی ، دریافت کلسیم و عوامل هورمونی در خلال بلوغ نقش بارزی در این توده استخوانی دارند . مطالعات بیشتر نشان می دهد که ۷۰ الی ۸۰درصد توده استخوانی توسط ژن و ۲۰ الی ۳۰ درصد توسط فاکتورهای محیطی بدست می آید . در بین عوامل محیطی دریافت کلسیم و فعالیت های ورزشی نقش مهمی دارند . بنابراین باید به اهمیت استفاده از لبنیات و انجام حرکات ورزشی جهت بالا بردن PBM و جلوگیری از استئوپروز بعدی توجه ویژه ای داشت . در BMU مراحل زیر در روند Bone Remodeling طی می شود :

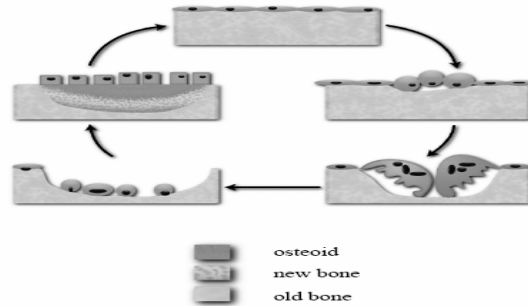


Figure 1. The cycle of bone remodeling starts with bone resorption and is followed by bone formation. (Adapted from de Vernejoul.)

۱- مرحله Quiescent یا مرحله استراحت: در این مرحله در هر دو جنس زن و مرد توده استخوانی ثابت می ماند. در این مرحله استئوبلاستها و استئوکلاستها غیر فعال بوده و بنابراین استخوان سازی یا برداشت استخوان صورت نمی گیرد.

۲- مرحله: Bon resorption (B.R.): در این مرحله استئوکلاستها وارد عمل می شوند و جذب استخوانی صورت می گیرد. تحریک استئوکلاستها جهت انجام B.R. بوسیله سیتوکین های Proinflammatory انجام می گیرد. چگونگی شروع فعالیت استئوکلاستها دقیقاً مشخص نیست، اما این سلولها با برداشت استخوان باعث کاهش توده استخوانی می گردند. تحریک بیش از حد این سلول ها باعث برداشته شدن بیشتر استخوان و نهایتاً استئوپروز می گردد.

۲- مرحله Osteoid Formation یا تشکیل استئوئید: در این مرحله استئوبلاستها توسط سیتوکین های که دارای خاصیت تحریک این سلول ها هستند، فعال می شوند در دوران کودکی تا قبل از سن بلوغ و رسیدن به P.B.M به سمت Bone Formation (B.F.) است به عبارتی B.F. بیشتر از B.R. است. اما در سنین 25 الی 35 سالگی میزان برداشت استخوان با تولید استخوان یکسان است لذا 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 منجر به استئوپروز می شود.

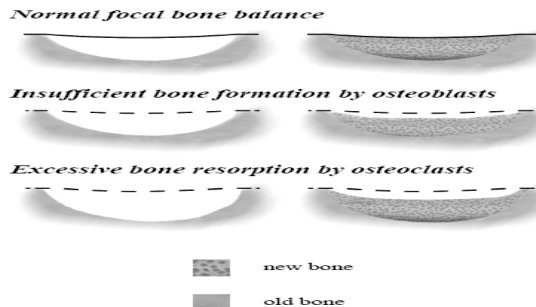
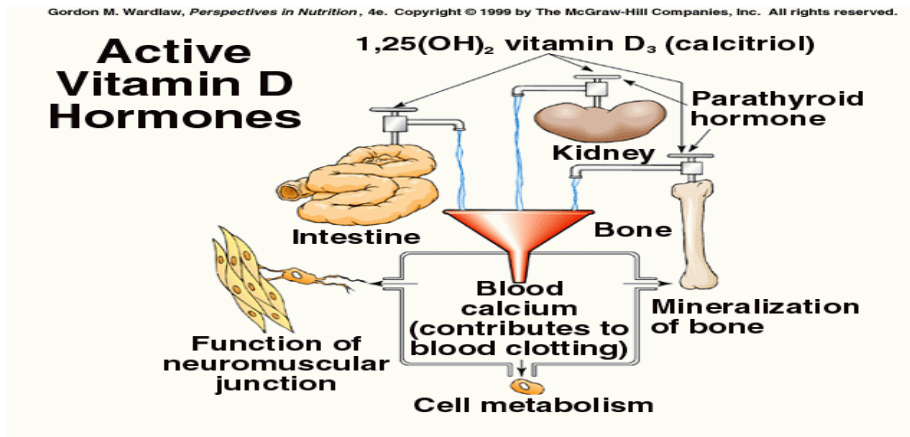


Figure 2. Two mechanisms for imbalance in trabecular bone remodeling. The upper row represents the balance present in healthy young adults, in which osteoblasts replace bone in the resorption cavity produced by osteoclasts. The middle row displays osteoblast-mediated bone loss, in which a resorption cavity of normal depth is filled by osteoblasts with an insufficient amount of new bone. The lower row displays osteoclast-mediated bone loss, in which the normal amount of new bone does not totally compensate for the excessive resorption by osteoclasts. (Adapted from Parfitt AM.<sup>10</sup>)

۴- مرحله Mineralization یا معدنی شدن: در این مرحله ساختمان استخوان نیز کامل می شود به عبارتی ساختمان استخوان مشابه مرحله استراحت (مرحله 1) می گردد و با افزوده شدن مواد معدنی مثل هیدروکسی آپاتیت ساختمان استخوان استحکام می یابد. اختلال در این مرحله باعث ایجاد بیماری استئومالاسی می شود.

IGF-1<sup>1</sup> می شود مثل BF دارد دارای خاصیت تحریک استئوبلاستها و تولید استخوان و افزایش GF همانطور که می دانید سیتوتینهای که آخر آنها می شوند B.R. منجر به تحریک استئوکلاستها و افزایش جذب استخوان و نهایتاً افزایش IL-6, IL-1 α, INF- و سایر سیتوتینها بخصوص

استخوان مشابه مرحله استراحت (مرحله 1) میگردود با افزوده شدن مواد معدنی مثل هیدروکسی آپاتیت ساختمان استخوان استحکام مییابد. اختلال در این مرحله باعث ایجاد بیماری استئومالاسی میشود.



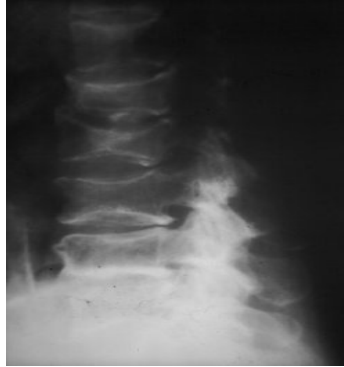
خانم ۳۴ ای که بعلت درد اندام تحتانی و عدم توانائی راه رفتن از حدود 2 سال قبل شکایت دارد به پزشک ا مراجعه می کند. بیمار سابقه فامیلی و یا داروئی خاص ندارد. شغل بیمار قالبیاف است ، در معاینه بیمار قدرت بلند شدن از روی صندلی و بالا رفتن و یا پایین آمدن از پله ها را ندارد. در رادیولوژی بیمار خطوط Loozer's Zone دارد .



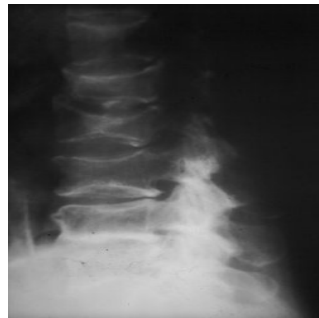
تشخیص بیمار فوق استئومالاسی است. در جریان استئومالاسی اختلال در مینرالیزاسیون وجود دارد به عبارتی در این بیماری در مرحله تبدیل استئوئید به استخوان کامل اختلال ایجاد شده است این بیماری به علت اختلال در تولید ، جذب و یا اثر ویتامین D ایجاد می شود. بیمار فوق به علت شغلش که قالبیاف است و از آنجا که اکثر این افراد در زیر زمین و به دور از نور خورشید کار می کنند بنابراین با اختلال در تولید ویتامین D مواجه بوده و این امر منجر به اختلال در تبدیل استئوئید استخوان و مینرالیزاسیون می گردد و بدین شکل بیمار به استئومالاسی مبتلا می گردد .

استئومالاسی یک بیماری شایع است که اغلب به صورت درد های پراکنده که بخصوص در اندام تحتانی شایع تر و مهم تر می باشد مراجعه می کند. در صورتیکه این اختلال ادامه پیدا کند می تواند منجر به اختلال در حرکت بیمار به صورت عدم توانائی در بالا رفتن و پایین آمدن از پله ها و بلند شدن از صندلی و چهار پایه گردد. از یافته های مهم رادیولوژیک در این بیماران Loozer's zone است که بصورت شکستگی های خطی و ناقص در استخوان های خاص مثل اسکاپولا ، سر فمور ، سر هموروس و استخوان های پویس قابل رویت است. ( فلش در عکس بالا نشان دهنده این یافته رادیولوژیک است )

با انجام این چهار مرحله تعادل طبیعی استخوان حفظ می شود. این دوره حدود 200 روز طول خواهد کشید بعد از آن استخوان در شرایط نرمال به مدت 500 الی 1000 روز دوره استراحت و عدم فعالیت را نشان طی می کند.



خانم 66 ساله ای که بعلت درد شدید ستون فقرات که از حدود 2 روز قبل شروع شده شکایت می کند. در سابقه قبلی وی، بیماری خاصی وجود نداشته و داروئی استفاده نمی کرده است. در معاینه تندرست روی مهره دارد و حرکات ستون فقرات شدیداً محدود است. در رادیوگرافی انجام شده شکستگی در مهره های کمری مشهود است.

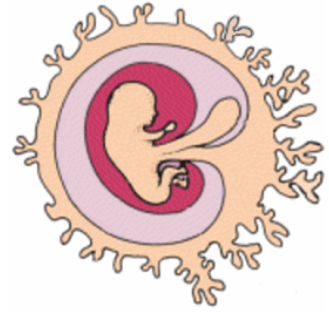


تشخیص این بیمار استئوپروز است. در استئوپروز تعادل بین Bone Resorption (B.R.) با Bone Formation (B.F.) بهم خورده بطوریکه تعادل به سمت افزایش B.R. یا کاهش B.F. هر دو وجود دارد. در این بیمار که احتمالاً استئوپروز بعد از یائسگی مطرح است، افزایش در B.R. داریم. در این بیماران کاهش استروژن منجر به برداشته شدن اثرمهای این ترکیب بر سیتوکین های IL-1 و IL-6 و TNF- $\alpha$  شده و این امر باعث افزایش اثر آنها و نهایتاً افزایش B.R. می شود.

استئوپروز یک بیماری شایع بخصوص در افراد مسن می باشد اما استفاده از دارو های خاص به ویژه کورتیکواستروئید نیز منجر به این بیماری می گردد در جریان استئوپروز اختلال در B.R. یا B.F. هر دو داریم. این بیماران اغلب با شکستگی های استخوانی بخصوص در ستون فقرات - گردن فمور و مچ دست مراجعه می کنند. این شکستگیها اغلب با تروماهای کم و جزئی (Low Threshold Trauma) اتفاق می افتد به طوریکه بیماران ممکن است به علت شکستگی های متعدد دچار درد شدید در ستون فقرات همراه با تغییر شکل به صورت گوژ پشت و کاهش قد میشوند.



# فصل ۴



## جنین شناسی

دکتر فرهاد گرجی

تکامل جنینی دستگاه اسکلتی

اهداف:

- ۱- دانشجو انواع استخوان سازی و نحوه تکامل جنینی استخوانهای اصلی را بداند.
- ۲- در ارتباط با تکامل مفاصل و عضلات حداقل اطلاعات ضروری را داشته باشد.
- ۳- در هر بخش ناهنجاریهای مهم مربوط به آن را بشناسد.

فهرست:

مقدمه

تکامل جنینی جمجمه و ناهنجاریهای آن

تکامل مفاصل

تکامل اندامها و ناهنجاریهای آن

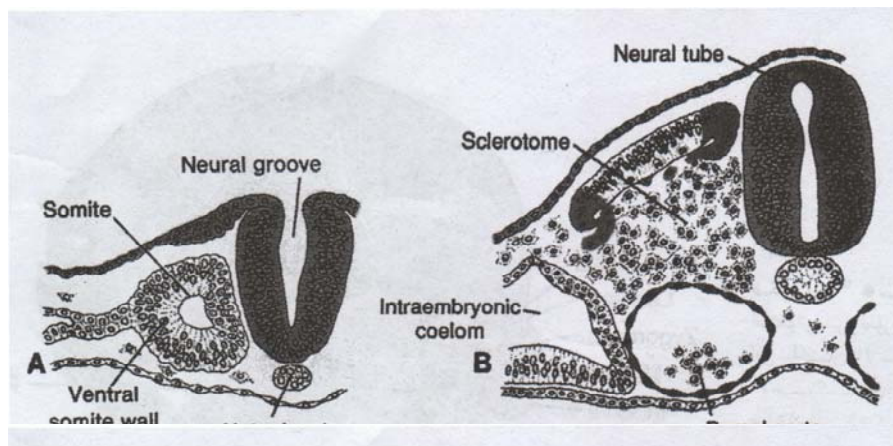
تکامل ستون مهره ای و ناهنجاریهای آن

تکامل عضلات منخطط



### تکامل جنینی دستگاه اسکلتی:

استخوانهای بدن دارای چند منشأ می باشند که عبارتند از مزودرم کنار محوری، لایه سوماتیک مزودرم صفحه جانبی و ستیغ عصبی مزودرم کنار محوری مجموعه ای از قطعات بافتی را در هر طرف لوله عصبی ایجاد می کند که در ناحیه سر به آنها سومیتومر (Somitomers) و از گردن به پائین به آنها سوماتیت (Somites) می گویند. (جهت مطالعه بیشتر این قسمت به مبحث اختصاصی شدن لایه های سه گانه جنینی در جنین شناسی مراجعه شود). سوماتیت ها بعد از تمایز، یک بخش شکمی میانی بنام اسکروتوم (Sclerotome) و یک بخش پشتی طرفی بنام درمومیوتوم (Dermomyotome) را بوجود می آورند. در پایان هفته چهارم، سلولهای اسکروتوم به اشکال مختلف درآمده و بافت همبند سستی را به نام مزانشیم یا بافت همبند رویانی تشکیل می دهند. شکل ۱.



شکل ۱: رشد ونمو سومیت. (A) سلولهای مزودرم پاراکسیال حول یک حفره کوچک آرایش یافته اند. (B) در پی تکامل بیشتر، سلولهای موجود در دیواره و نترودرمیال، آرایش اپی تلیال خود را از دست می دهند و به مزانشیم تبدیل می شوند. این سلولها روی هم اسکروتوم نامیده می شوند. سلولهای موجود در دیواره دورسولترال سومیت، ماهیچه های اندام و دیواره بدن را تشکیل می دهند؛ در حالی که سلولهای قسمت های دور سومدیال در زیر باقیمانده اپی تلیوم دورسال (درماتوم) مهاجرت می کنند و میوتوم را می سازند.

از خصوصیات سلولهای مزانشیمی داشتن قدرت جابجائی و تمایز زیاد است لذا ممکن است به فیروبلاست - کندروبلاست یا استتوبلاست تبدیل شوند.

قدرت استخوان سازی مزانشیم تنها منحصر به سلولهای اسکروتوم نیست و در لایه مزودرم سوماتیک دیواره بدن هم وجود دارد که از آن استخوان های اطراف شانه ها و لگن (کمر بند شانه ای و لگن) و همچنین استخوان های طویل اندامها ساخته می شود.

همچنین سلولهای ستیغ عصبی در ناحیه سر با تبدیل شدن به مزانشیم در تشکیل استخوان های مجامه و صورت شرکت میکنند و نیز در این قسمت سومیت ها و سومیتومرها پس سری هم در تشکیل قسمتی از سقف و کف مجامه با مزانشیم مشتق شده از ستیغ عصبی اشتراک دارد.

**بطور کلی دو نوع استخوان سازی در بدن دیده می شود:**

### ۱- استخوان سازی غشائی Membraneous Ossification:

در اینجا ابتدا مدلی از بافت همبند تشکیل می شود و سپس با پیدایش استئوبلاست ها و نقاط استخوان سازی در این مدل، بتدریج تبدیل به استخوان می گردد این نوع استخوان سازی بیشتر در استخوانهایی که شکل نامنظم دارند (فک ها ، مجامه ، جناغ سینه) دیده می شود.

### ۲- استخوان سازی غضروفی Endochondral Ossification:

در این نوع استخوان سازی ابتدا از بافت همبند، مدل غضروفی که معمولاً از جنس غضروف هیالین (Hyaline Cartilage) می باشد ساخته می شود و در مرحله بعدی با ورود استئوبلاست ها به بافت غضروفی استخوان سازی در آن صورت می گیرد. استخوان سازی داخل غضروفی نوع غالب استخوان سازی در جنین است نمونه بارز آن استخوانی شدن تنه استخوانهای طویل (دیافیزها Diaphyses) در دوران جنینی است.

#### مجامه (Skull):

مجامه به دو بخش تقسیم می شود:

نوروکرانیم (Neurocranium) که جعبه محافظ مغز را می سازد و ویسروکرانیم (Viscero Cranium) که استخوانبندی صورت را تشکیل می دهد.

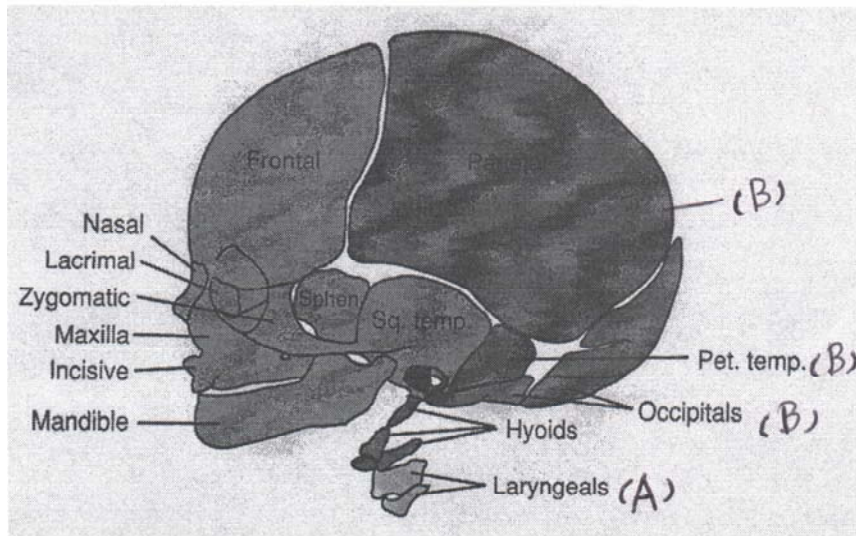
#### نوروکرانیم:

خود این منطقه هم دو بخش است:

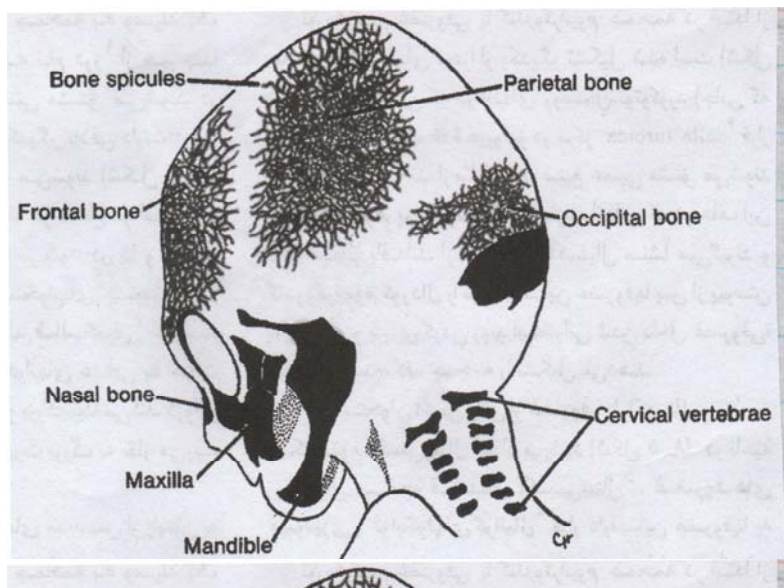
استخوان های پهن سقف مجامه یا بخش غشائی (Flat bones)  
استخوان های قاعده مجامه یا بخش غضروفی (Chondrocranium)

#### استخوان های سقف مجامه:

سقف و قسمت اعظم کناره های مجامه از مزانشیم مشتق شده از سلولهای ستیغ عصبی ساخته می شود و فقط استخوان پس سری (Occipitals) و بخش خلفی کپسول شنوائی منشأ جدا داشته و از جنس سومیتومرها و سومیت های مزودرم کنار محوری هستند و در مجموع این نواحی مغز را در برگرفته و از طریق استخوانی شدن غشائی شکل می گیرند که مشخصه استخوانهای پهن غشائی وجود تیغه های استخوانی (bone Spicules) سوزنی شکل است و این تیغه ها بتدریج از اطراف مراکز استخوان سازی اولیه به سمت محیط می روند. با پیشرفت رشد در دوران جنینی و پس از تولد ، لایه های جدیدتری در محیط ساخته شده و لایه های داخلی و قبلی بوسیله استئوکلاست ها برداشته می شوند و در نتیجه مجامه بزرگتر می شود. شکل ۲ و ۳.



شکل ۲: نمایش شمائی از ساختمانهای استخوان بندی سر و صورت. مزانشیم برای این ساختمانها از ستیغ عصبی منشأ می گیرد غیر از دو منطقه A- صفحه مزودرم جانبی B- مزودرم مجاور محوری (سومیت ها و سومیتومرها).



شکل ۳: استخوان های جمجمه در یک جنین سه ماهه که نشان دهنده گسترش تیغه های استخوانی از مراکز اولیه استخوانی شدن در استخوان های پهن جمجمه است.

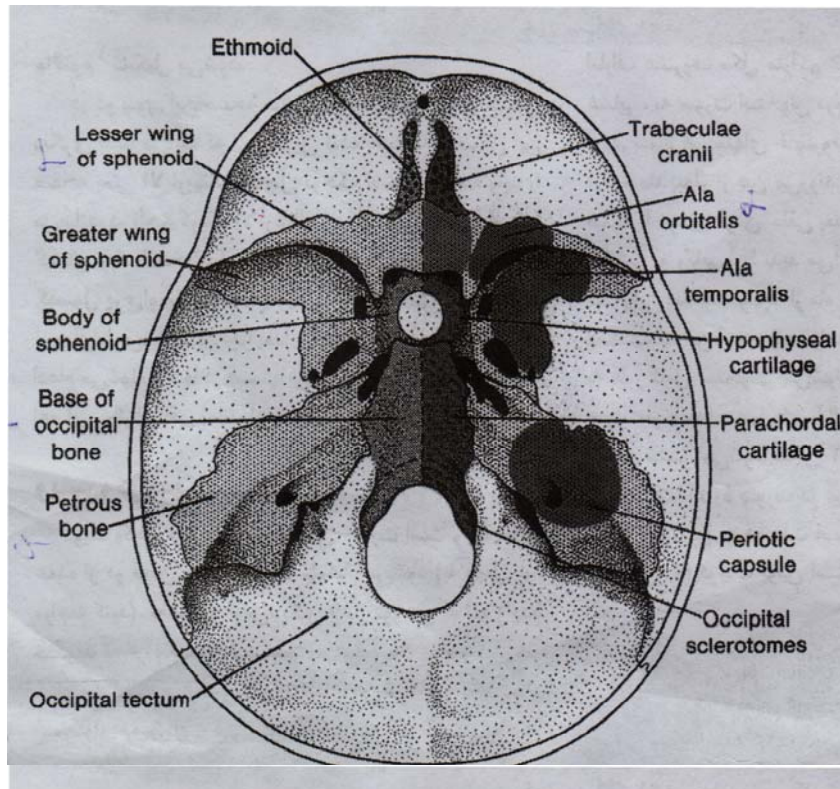
### استخوان های قاعده جمجمه:

در ابتدا از تعدادی غضروف مجزا تشکیل شده است. شکل ۴.

غضروف هائی که در جلوی نوک نوتوکورد قرار دارند ( که در حدود غده هیپوفیز در مرکز زین ترکی تمام می شوند) از منشأ سلولهای ستیغ عصبی هستند و کندروکرانیوم پره کوردی (Prechordal Chondrocranium) را میسازند و

غضروف هائی که در عقب این مرز قرار دارند از منشأ مزودرم کنار محوری هستند و کندروکراتیوم کوردی (Chordal Chondrocranium) را میسازند.

پس از به هم رسیدن این غضروف ها و استخوانی شدن داخل غضروفی آن ها کف جمجمه شکل می گیرد و همچنین تراکم هائی از بافت مزانشیمی قسمت های دیگری از کف جمجمه را تشکیل می دهد و در نهایت همانطور که در شکل ۴ دیده می شود قاعده تشکیل می شود و بدین ترتیب یک صفحه طویل در خط وسط از بینی تا لبه قدامی سوراخ پس سری (Foramen Magnum) ساخته می شود بعد از اتصال کامل این قسمت ها مهم فقط سوراخهایی برای عبور اعصاب باقی می ماند. (شکل ۴).

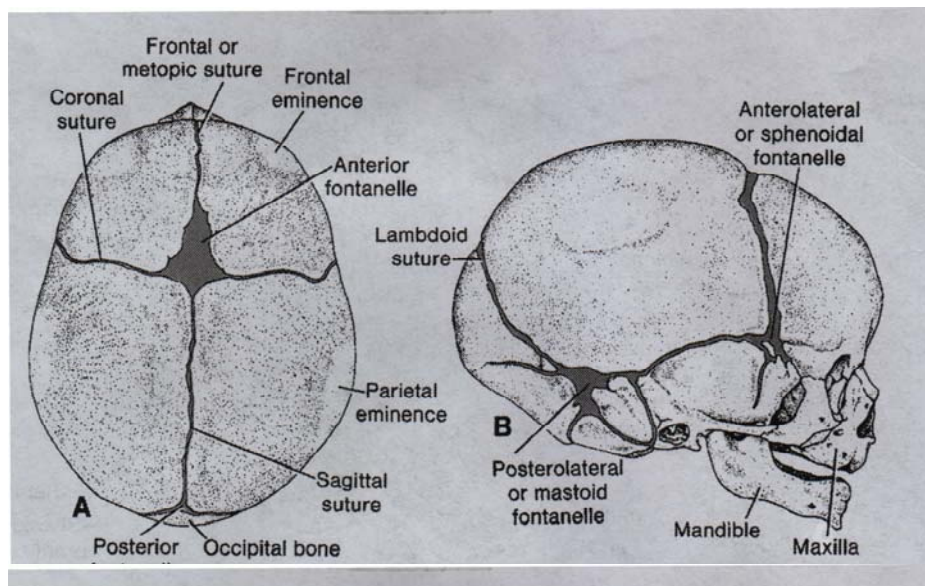


شکل ۴: شکل دورسال از کندروکراتیوم یا کف جمجمه در یک فرد بزرگسال. در طرف راست، قسمت‌های مختلف رویانی که در تشکیل بخش میانی کندروکراتیوم (خاکستری تیره) و اجزای بخش لترال (خاکستری تیره تر) شرکت دارند، دیده می شوند. در طرف چپ، نام ساختمانهای موجود در جمجمه افراد بالغ و بزرگسال مشاهده می شود. استخوانهائی که در ناحیه روسترال و نیمه روسترال Sella turcica تشکیل می شوند، از ستیغ عصبی منشأ می گیرند و کندروکراتیوم پره کوردال (در جلوی نوتوکورد) را می سازند. استخوانهائی که در خلف این نقطه تشکیل می شوند، از مزودرم پاراکسیال منشأ می گیرند (کندروکراتیوم کوردال).

#### جمجمه نوزاد:

در هنگام تولد، استخوان های پهن جمجمه به وسیله شیارهای باریکی ساخته شده از بافت همبند به نام درز (Suture) از هم جدا می شوند که آنها نیز از ستیغ عصبی منشأ میگیرند. در جایی که بیش از دو استخوان بهم می رسند درزها پهن تر هستند و ملاج (Fontanelle) را می سازند مشخص ترین آنها ملاج قدامی است که در محل بهم رسیدن دو استخوان آهیانه و دو استخوان پیشانی دیده می شود درزها و ملاج ها در هنگام تولد به استخوان های جمجمه اجازه هم

پوشانی (Over Laping) را می دهند فرآیندی که به آن حالت پذیری (Molding) می گویند که در آن صورت مدت کوتاهی پس از تولد استخوان های غشائی به محل قبلی خود برمی گردد و به جمجمه شکلی بزرگ و گرد می دهند. در این حالت اندازه سقف جمجمه در مقایسه با صورت خیلی بزرگتر بنظر می رسد. تعدادی از درزها و ملاج ها ، تا مدت های طولانی پس از تولد غشائی باقی می ماند و لذا رشد مغز را ممکن می کنند ، با وجود اینکه یک کودک قبل از ورود به مدرسه ( حدود ۷ سالگی) حداکثر ظرفیت مغزی خود را پیدا کرده تعدادی از درزها تا زمان بلوغ هم چنان باز هستند. معاینه ملاج ها در نوزاد و شیرخوار و برآمدگی یا تورفتگی آنها و همچنین اندازه آنها اطلاعات خوبی جهت تشخیص انواع اختلالات و بیماریها در یکی دو سال اول زندگی بدست می دهد. شکل ۵.

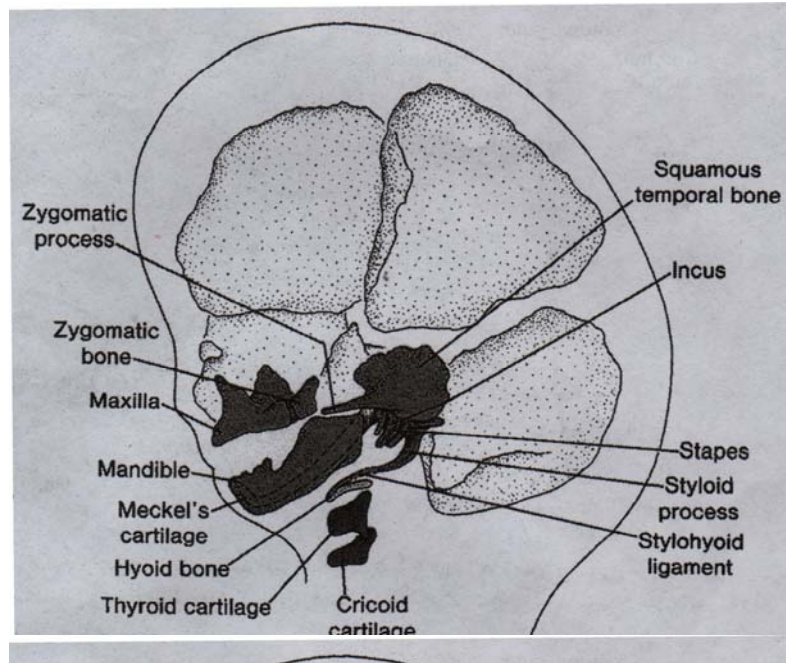


شکل ۵: جمجمه یک نوزاد که از سمت بالا (A) و راست (B) مشاهده می شود. به فونتائل های قدامی و خلفی و نیز درزها توجه کنید. فونتائل خلفی تقریباً سه ماه پس از تولد و فونتائل قدامی حدوداً در اواسط سال دوم زندگی بسته می شوند. بسیاری از درزها پس از رسیدن به سنین بزرگسالی و بلوغ بسته می شوند.

در ابتدا صورت در مقایسه با نوروکراتینیوم کوچک است علت این وضعیت :

الف- نبودن سینوس های هوائی کنار بینی.

ب- کوچکی اندازه استخوان های صورت به ویژه فک ها می باشد که بعداً با تشکیل و رشد سینوس های هوائی پارانازال و رویش دندان های صورت خصوصیات و اندازه طبیعی خود را بدست می آورد.



شکل ۶: شکل لترال سر و گردن در جنین برای نشان دادن مشتقات غضروفهای کمان شرکت کننده در تشکیل استخوانهای صورت .

#### جمجمه احشائی (استخوانهای صورت):

ویسروکرانیوم شامل مجموعه استخوان های صورت است و بیشتر آن از دو کمان حلقی اول منشأ می گیرد. اولین کمان یک بخش پشتی به نام زائده ماگزیلاری (Maxillary Process) را می سازد که از زیر چشم به سمت جلو می رود و فک بالا (Maxilla)، استخوان گونه ای (Zygomatic) و بخشی از استخوان کیجگاهی را ایجاد می کند بخش شکمی اولین کمان زائده ماندیبولر (Mandibular Process) که حاوی غضروف مکل (Meckel's Cartilage) است می باشد.

مزانسیم در اطراف غضروف مکل متراکم شده و از طریق استخوانسازی غشائی فک تحتانی را می سازد ( هر دو فک از طریق استخوان سازی غشائی ساخته می شوند).

غضروف مکل کاملاً تحلیل می رود و از آن فقط رباط اسفنوماندیبولار (Sphenomandibular Ligament) باقی می ماند. انتهای پشتی زائده ماندیبولار استخوانچه های سندانی (Incus) و چکشی (Malleus) گوش میانی و قسمتی از ناحیه پشتی دومین کمان حلقی، استخوان رکابی (Stapes) گوش میانی را می سازند استخوانی شدن این سه استخوانچه در ماه چهارم آغاز می شود و در نتیجه اولین استخوان هائی هستند که تا موقع تولد بطور کامل استخوانی میشوند.

مزانسیم سازنده استخوانهای صورت (کمان اول و دوم) و همچنین استخوانهای بینی و اشکی از سلولهای ستیغ عصبی است.

#### بعضی ناهنجاریهای مهم جمجمه ای:

سلولهای ستیغ عصبی که از اکتودرم منشأ می گیرند استخوان بندی صورت و بیشتر قسمت های جمجمه را می سازند مجموعه های سلولی ستیغ عصبی توده های بالقوه آسیب پذیری در برابر تراتوژن ها هستند (بخصوص ترکیبات الكل و رتیئوئیدها) بنابراین نقائص صورت و جمجمه نسبتاً زیاد دیده می شوند و بعضی اوقات ممکن است با ناهنجاریهای قلبی

دیده شوند زیرا در ناحیه مخروط قلبی (بخش میانی پیاز قلبی که ناحیه انتهایی لوله قلبی اولیه را می سازد) بتعداد فراوان از سلولهای ستیغ عصبی وجود دارد.

**از انواع ناهنجاریهای این قسمت می توان از موارد زیر نام برد:**

**Cranioschisis** یا تشکیل نشدن سقف جمجمه که بعنوان آنانسفالی **Anencephaly** هم نامیده می شود و بافت مغز در مجاورت مایع آمینوتیک دژنره خواهد شد و جز ناهنجاریهای غیر قابل حیات است.

مننگوسل جمجمه ای یا **Encephalocele** که معمولاً بیرون زدگی مغزو پرده های پوشاننده آن و پوست روی آن در ناحیه اکسی پیتال دیده می شود که ممکن است قابل درمان باشد (برحسب مورد).

گروهی از ناهنجاریها موسوم به **Craniosynotosis** که بعلت بسته شدن زود هنگام درزها جمجمه ای بصورت های زیر دیده می شوند.

میکروسفالی **Microcephaly** حاصل بسته شدن قرنیه و متناسب تمام درزها است که مغز رشد نکرده و عقب ماندگی ذهنی شدید و کوچکی سر وجود دارد.

**Acrocophaly** بعلت بسته شدن زود هنگام درز کروئال می باشد.

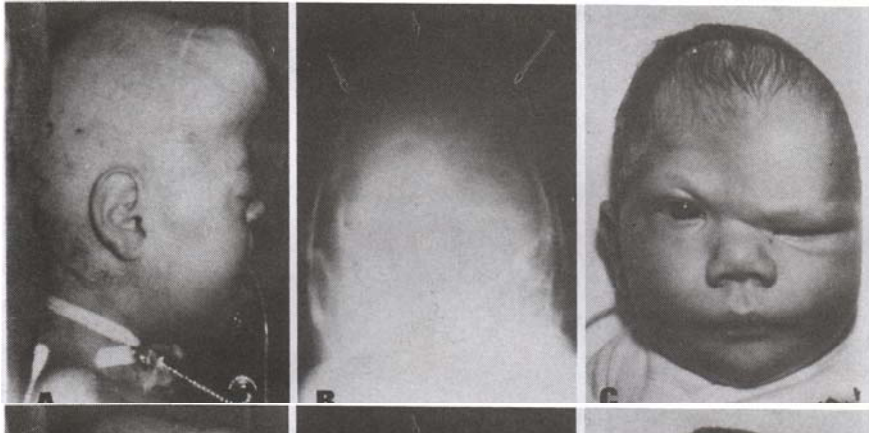
**Scaphocephaly** بعلت بسته شدن زود هنگام درز ساژیتال می باشد.

**Plagiocephaly** بعلت بسته شدن زود هنگام درزهای کروئال ولامی در یک طرف می باشد.

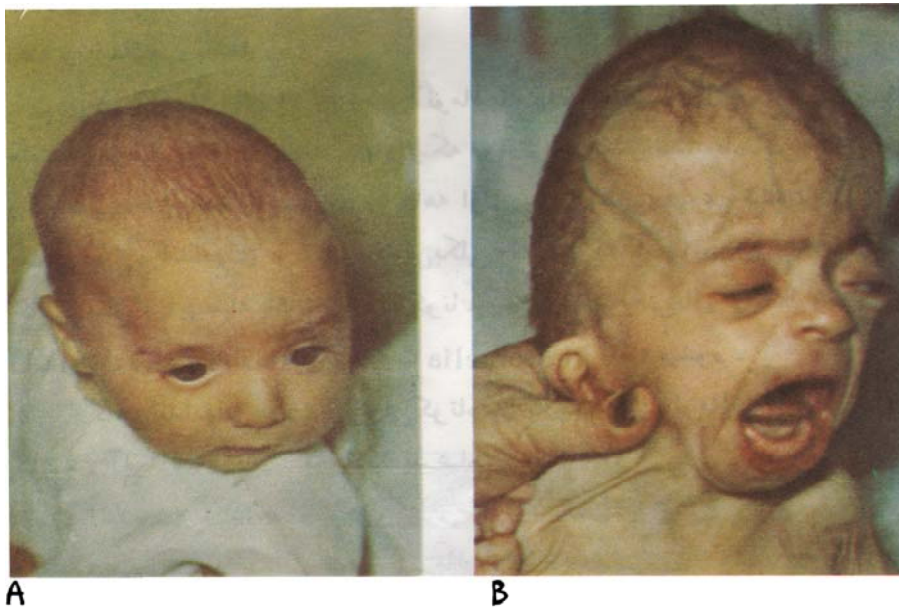
معمولاً در کرانیوسین اوستوزیس غیر از بد شکلی جمجمه ، بعلت فشار روی بافت مغز و عدم امکان رشد طبیعی آن اختلالات عصبی و ذهنی هم وجود دارد. به اشکال ۷ و ۸ و ۹ توجه فرمائید.



شکل ۷: (A) کودک مبتلا به آنانسفالی. چینهای عصبی کرانیال نمی توانند بالا رفته، در یکدیگر ادغام شوند. در نتیجه نوروپور کرانیال باز می ماند. جمجمه هرگز تشکیل نمی شود و بافتهای مغزی دژنره می شوند. (B) بیمار مبتلا به مننگوسل کرانیال. این ناهنجاری نسبتاً شایع است و اغلب با موفقیت درمان می شود.



شکل ۸: A) کودکی که در نتیجه بسته شدن زود هنگام درز سازیتال دچار اسکافوسفالی شده است. به برآمدگیهای فرونتال و اکسی پیتال توجه کنید. B) رادیوگرافی یک کودک مبتلا به آکروسفالی در اثر بسته شدن زود هنگام درز کورونال. C) یک کودک مبتلا به پلاگیوسفالی در اثر بسته شدن زود هنگام درزهای کورونال و لامدوئید در یک سوی جمجمه.



شکل ۹: A) جمجمه قایقی Scaphocephaly. B) جمجمه برجی Acrocephaly.

#### تکامل مفاصل:

اصطلاح مفصل (Articulation, Joint) به یک نظم ساختمانی اشاره می کند که دو یا چند استخوان را در محل تلاقی، بهم مرتبط می کند. مفاصل را به روش های گوناگون طبقه بندی می کنند. برای مفاصلی که حرکت نداشته و یا میزان تحرک ناچیز است، ملاک تقسیم بندی نوع ماده ای است که استخوانها را به یکدیگر متصل می کند. مثلاً در **مفاصل فیبروزی**، بافت فیبروزی رابط دو استخوان است.

**مفاصل سینوویال**: که مفصل زانو و آرنج نمونه های اصلی این نوع مفصل هستند در اینجا مزانشیم میان استخوانهای در حال تکامل بنام Interzonal mesenchyme در سه جهت سیر تکاملی را طی می کند:



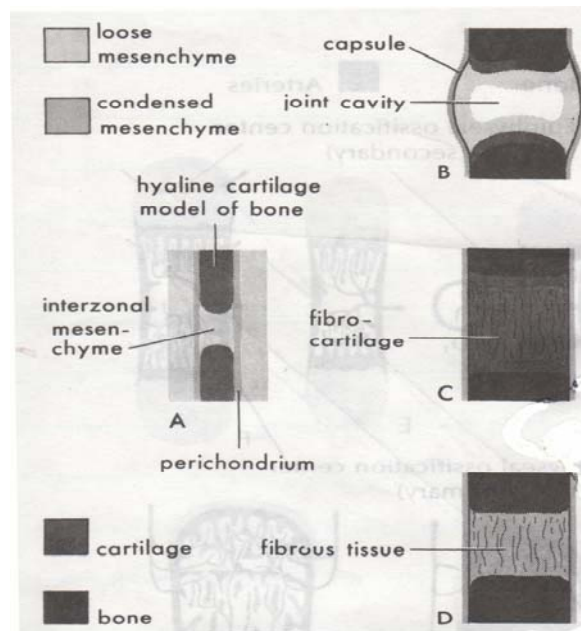
- ۱- در قسمت های محیطی به کپسول و رباط ها تبدیل می شود.
- ۲- در نواحی مرکزی از بین رفته و باعث ایجاد فضایی به نام حفره مفصلی می شود.
- ۳- مزانشیمی که در ناحیه داخل کپسول و سطوح مفصلی است، پرده سینوویال را تشکیل می دهد. احتمالاً، سلولهای مزانشیمی که روی سطوح مفصلی قرار دارند در نتیجه حرکت مفاصل از بین می روند.

### مفاصل غضروفی:

مزانشیم Interzonal واقع در میان استخوانهای در حال تکامل به غضروف هیالین (مانند مفصل Costochondral) یا غضروف فیبروزی (مانند سمفیز پوبیس) تبدیل می شود. غضروف هیالین که روی استخوان را می پوشاند در ساختمان مفصل نیز شرکت می نماید.

### مفاصل فیبروزی:

مزانشیم Interzonal واقع در میان استخوانهای در حال تکامل به بافت همبند متراکم فیبروزی تبدیل می شود مانند درزها در استخوانهای مجامه. شکل ۹A.



شکل ۹A. طرح شماتیک از تکامل مفصل . A- وجود مقداری بافت مزانشیمی متراکم ما بین دو استخوان در حال تکامل. تمایز مفصل ابتدائی به سه صورت ممکن است: B- مفصل سینوویال. C- مفصل غضروفی. D- مفصل فیبروزی.

### تکامل جنینی اندام ها:

جوانه های اندام ها به شکل بیرون زدگی هائی از دیواره قدامی طرفی بدن در پایان هفته چهارم تکامل قابل مشاهده است.

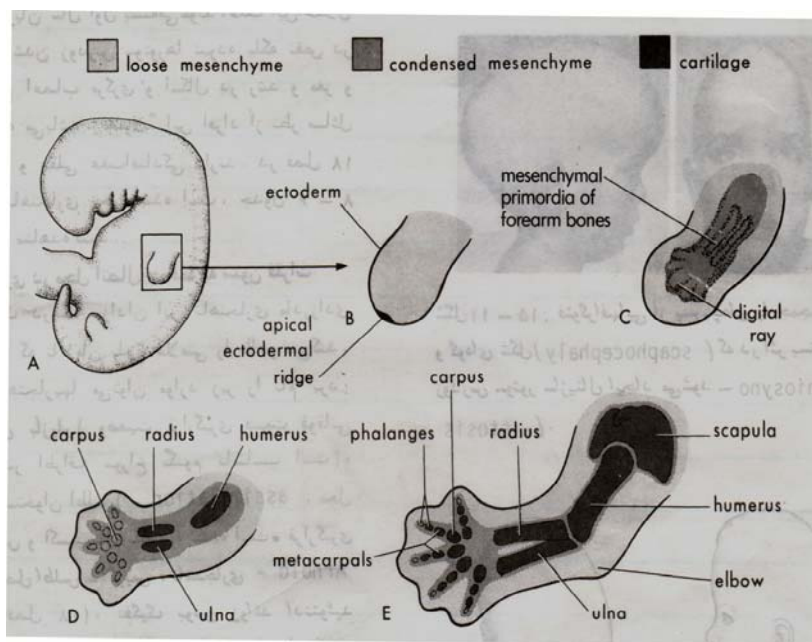
در ابتدا این جوانه ها دارای یک مرکز مزانشیمی از لایه سوماتیک مزودرم جانبی هستند که استخوان ها و بافت همبند اندام ها را می سازد و لایه ای از اکتودرم سطحی روی آن را می پوشاند در قسمت قله جوانه به آن ستیج اکتودرمی راسی (Apical Ectodermal Ridge) AER می گویند روی مزانشیم زیرینش اثر القائی دارد و رشد مزانشیم و تکثیر سلولهای آن در مجاور AER سریعتر از بقیه مزانشیم سازنده اندام می باشد ولی در عوض تمایز مزانشیم به عضله

و غضروف در نواحی دورتر از AER صورت می گیرد، بدین ترتیب بخش انتهایی جوانه اندام ها که تکثیر بیشتر در آن صورت می گیرد پهن شده و صفحات دست (Hand Plates) و صفحات پا (Foot Plates) را میسازد که بوسیله یک تنگی حلقوی از بقیه اندام ((که رشد کمتر اما تمایز بیشتر در آن صورت گرفته)) جدا می شوند بعدها یک تنگی دیگر در تنه اصلی اندام ایجاد می گردد و آن را به دو قسمت تقسیم می کند ( در محلی که بعداً مفاصل اصلی اندام ها ساخته می شود) و بدین ترتیب اجزاء اصلی هر اندام مشخص می شود.

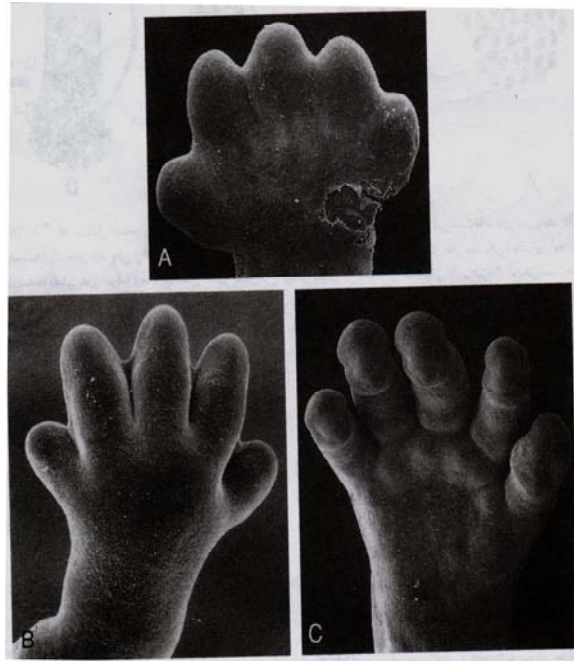
مرگ سلولی در AER که بصورت مسطح درآمده این ناحیه را به پنج قسمت تقسیم می کند که شروع شکل گیری انگشتان است در پی رشد مداوم آن ها به خارج شکل گیری بیشتر انگشتان اتفاق می افتد. نحوه تکامل اندام فوقانی و تحتانی یکسان است با این تفاوت که شکل گیری ( مرفوژنز) اندام تحتانی ۱ تا ۲ روز دیرتر از اندام فوقانی شروع می شود.

در هفته هفتم بارداری اندام ها در جهت مخالف یکدیگر می چرخند. اندام فوقانی ۹۰ درجه به سمت خارج می چرخد و عضلات باز کننده (اکستانسورها) در سطح جانبی و خلفی قرار می گیرند و شصت ها به طرفین میروند، اندام تحتانی نیز حدود ۹۰ درجه به سمت داخل می چرخد و بدین ترتیب عضلات اکستانسور آن در سطح قدامی و شصت پا در داخل قرار می گیرد.

در همان هنگام که شکل ظاهری در حال تکمیل است ، مزانشیم جوانه ها نیز متراکم می شود و تا هفته ششم تکامل، قالب های غضروفی هیالینی (Hyaline Cartilage Models) که پیش درآمد استخوانهای اندام ها هستند بوجود می آیند. شکل ۱۰ و ۱۱.



شکل ۱۰: A- رویان ۲۸ روزه، نمای ابتدایی جوانه های اندام که ظاهر شده است. B- طرح شماتیک از برش طولی یک جوانه اندام فوقانی. حاشیه رأسی و اکتودرمی آن اثر القایی بر بافت مزانشیم سست موجود در جوانه اندام داشته، باعث تسریع رشد مزانشیم شده و جهت ساخت بخشهای غضروفی اختصاصی، توانایی لازم را به آن می بخشد. C- جوانه اندام فوقانی در حدود روز ۳۳، بافت مزانشیم ابتدایی استخوانهای دست دیده می شود. شعاعهای انگشتی، تراکمی از مزانشیم هستند، ابتدا غضروفی و سپس استخوانی شده تا استخوانهای دست را تشکیل بدهند. D- اندام فوقانی در هفته ششم، قالب غضروف هیالین برای استخوانهای مختلف دست ظاهر شده است. E- اواخر هفته ششم، قالب های غضروفی استخوانهای اندام فوقانی تکمیل شده است.



شکل ۱۱: تصویر میکروسکوپ الکترونی از دستان انسان. (A) روز چهل و هشتم. مرگ سلولی در تیغه اکتودرمی آپیکال برای هر انگشت تیغه جداگانه ای پدید می آورد. (B) روز پنجاه و یکم. مرگ سلولی در فضاهای میان انگشتان به جدا شدن انگشتان می انجامد. (C) - روز پنجاه و ششم. روند جدا شدن انگشتان کامل شده است. بالشتک نوک انگشت، اثر انگشت را ایجاد خواهد کرد.

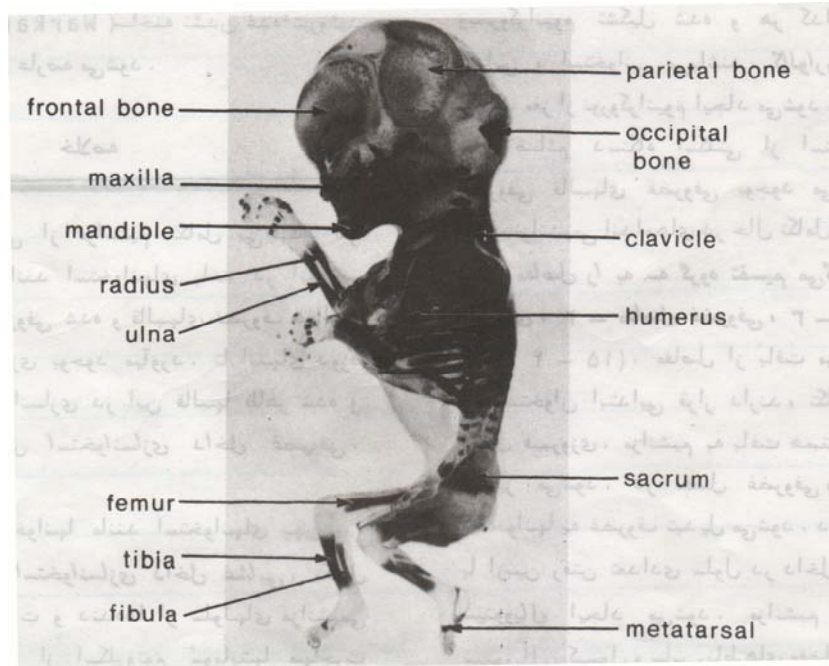
در قسمتی از مدل غضروفی استخوانهای اندامها که بعداً تبدیل به تنه استخوان (Diaphysis) می شود نقاط اولیه استخوان سازی تا پایان هفته ۱۲ ظاهر می شود لذا اولین قسمتی از مدل های غضروفی که بطریق استخوان سازی غضروفی تا پایان دوران جنینی استخوانی می شود دیافیر استخوانهای طویل اندامهاست دو انتهای استخوانهای طویل که اپی فیزها (Epiphysis) هستند در دوران پریناتال (حوالی تولد) و یا بعد از تولد با پیدایش نقاط استخوانسازی ثانوی استخوانی خواهند شد.

بین تنه و اپی فیزها قسمتی موسوم به صفحه رشد یا صفحه اپی فیزی (Epiphyseal Plate) وجود دارد که آخرین قسمتی است که استخوانی شدن در استخوانای طویل در آن صورت می گیرد و وقتی استخوان به حداکثر رشد خود رسید صفحه اپی فیزی با تنه یکی می شود.

در هر انتهای استخوان های بلند یک صفحه رشد دیده می شود ولی در استخوان های کوچکتر از جمله انگشتان فقط در یک انتها صفحه اپی فیزی وجود دارد.

در استخوان های نامنظم مثل مهره ها رشد و استخوان سازی بصورت پیدایش چند مرکز اولیه در دوران جنینی و مراکز ثانوی استخوانسازی بعد از تولد اتفاق می افتد.

محل و تعداد مراکز استخوان سازی که با یافته های رادیولوژیک مشخص می شود برای بررسی سن استخوانی (ومقایسه آن با سن عقلی و شناسنامه ای برای مطالعه رشد طبیعی) اهمیت دارد. شکل ۱۲.



شکل ۱۲: فتوگراف جنین ۱۲ هفته ای که جهت نشان دادن اسکلت در حال تکامل، پس از شفاف شدن با آلیزارین رنگ آمیزی شده است. مشاهده نمائید که مراکز استخوان سازی اولیه بجز در تعدادی از استخوانهای سر (مانند استخوان فرونتال) بصورت داخل غضروفی است. قسمتی از استخوان اکسی پیتال که در این تصویر مشاهده می شود در حال استخوانی شدن به طریقه داخل غضروفی می باشد. اندازه شکل واقعی است.

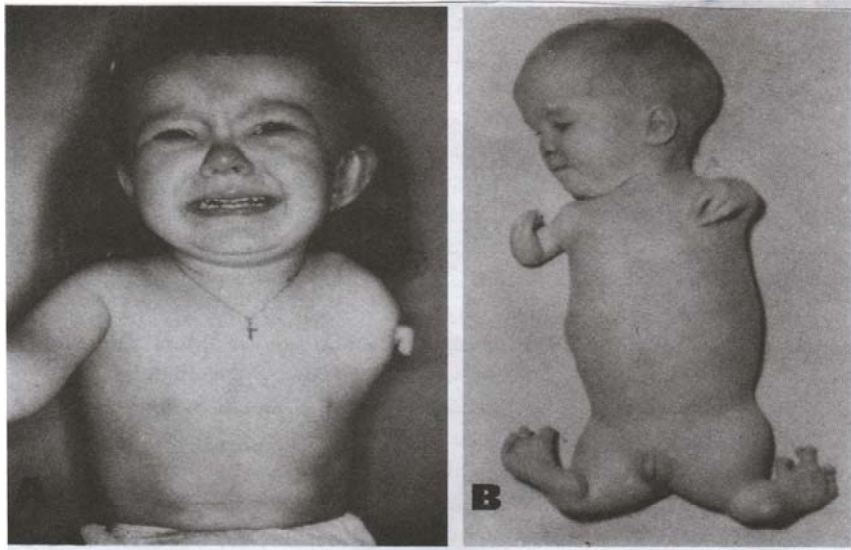
#### ناهنجاریهای اندام ها:

بسیار متعدد و با اشکال مختلف هستند؛ نبودن قسمتی از اندام (Meromelia)، فقدان یک یا چند اندام (Amelia)، اشکال غیر طبیعی اندام ها (Phocomelia) یا کوچک بودن متناسب اندام ها (Micromelia) جزء این موارد می باشند، این ناهنجاریها نادر و اغلب ارثی هستند اگر چه تجربه داروئی بنام تالیدومید که بعداً بصورت سندروم تالیدومید (Thalidomide) در پزشکی ماندگار شد نشان داد که تراژوئنها هم می تواند بسیار مؤثر باشند. تالیدومید داروی ضد تهوع و خواب آور، که در دهه ۱۹۶۰ در اروپا استفاده می شد، باعث ناهنجاریهای متعدد اندامها نقائص قلبی و آترزی روده ای در جنین های مادرانی شد که در دوره آبستنی از آن استفاده کرده بودند.

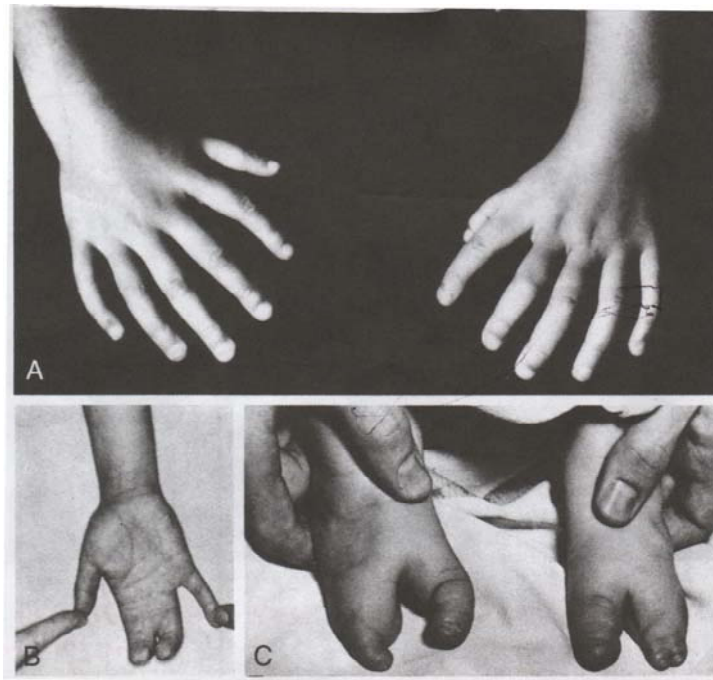
غیر از اندام ها انواع ناهنجاریها در انگشتان هم ممکن است وجود داشته باشد دو ناهنجاری نسبتاً شایع و مهم که بخصوص درمانهای زودرس بعد از تولد را نیاز دارند چون در آنصورت بسیار سریعتر و راحت تر ترمیم می شوند تا زمانهای بعدی، عبارتند از پای چماقی (Club Foot) و در رفتگی مادرزادی مفصل لگن یا D.D.H (Developmental Dysplasia of Hip). پای چماقی بعد از تولد به راحتی تشخیص داده میشود و در رفتگی مادرزادی مفصل لگن (بعلت تکامل ناقص استابلوم و سرفمور و یا شلی کپسول مفصلی) بوسیله علامت ارتولانی مشخص و سپس بوسیله X Ray یا سونوگرافی تشخیص تأیید می گردد. هر دو ناهنجاری اخیر بیشتر علل ارثی دارند.

یک ناهنجاری نادر که ممکن است باعث مرگ جنین در رحم یا قطع اندام ها گردد تشکیل بندهای آمنیوتیک (Amniotic Bands) است که علت آن بنظر می رسد مواد سمی، تراژوئنها یا عفونتهای داخل رحمی باشد که جنین و ضمام را تحت تأثیر قرار می دهند. بطور کلی باید توجه داشت که صرفنظر از علت حساسترین مرحله در تکامل

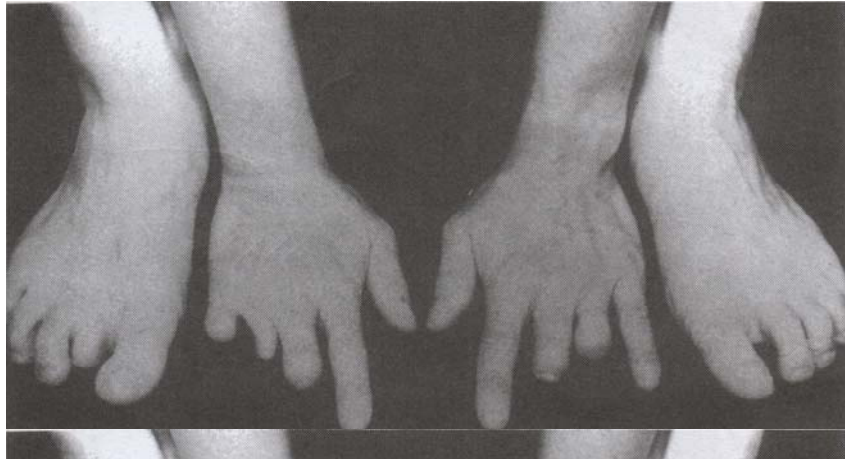
اندامها هفته های ۴ تا ۶ است که بخصوص ترا توژنها بیشترین تأثیر سوء را بر اندامها در این زمان می گذارند.  
اشکال ۱۳ و ۱۴ و ۱۵ و ۱۶.



شکل ۱۳: A) کودک مبتلا به آملیای یک طرفه. B) بیمار مبتلا به حالتی از مرومیلیا که فوکومیلیا نامیده می شود. دستها و پاها توسط استخوانهایی با شکل های نامنظم به تنه متصل شده اند.



شکل ۱۴: نمونه های نقایص انگشتان A) پلی داکتیلی، وجود انگشتان اضافی. B) سین داکتیلی، جوش خوردن انگشتان به هم C) پای شکافدار، ناهنجاری چنگال خرچنگی.



شکل ۱۵: قطع انگشتان در اثر باندهای آمنیوتیک.



شکل ۱۶: تصویر یک نوع کوتولگی ارثی (انتقال غالب) موسوم به اکندروپلازی (A). نوزاد ۳ ماهه. B و C دختر ۱۵ ساله.

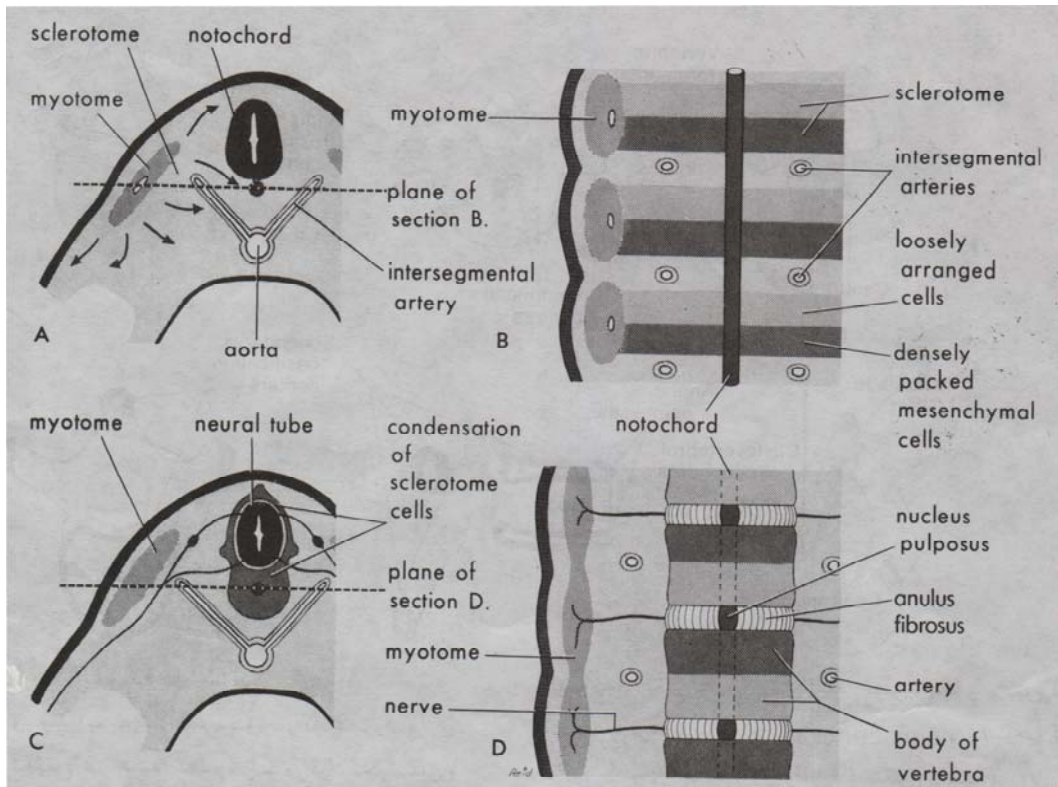
### تکامل جنین ستون مهره ها:

در هفته چهارم تکامل سلولهای اسکروتوم (بخشی از سومات) تغییر جا می دهند و نخاع و نوتوکورد را در میان می گیرند. بلوک های اسکروتومی موجود در این ستون مزانشیمی توسط نواحی حاوی شریانهای بین قطعه ای (Intersegmental Arteries) که تراکم کمتری دارند از یکدیگر مجزا می شوند و بدین ترتیب شکل قطعه قطعه ستون تا حدی حفظ می شود.

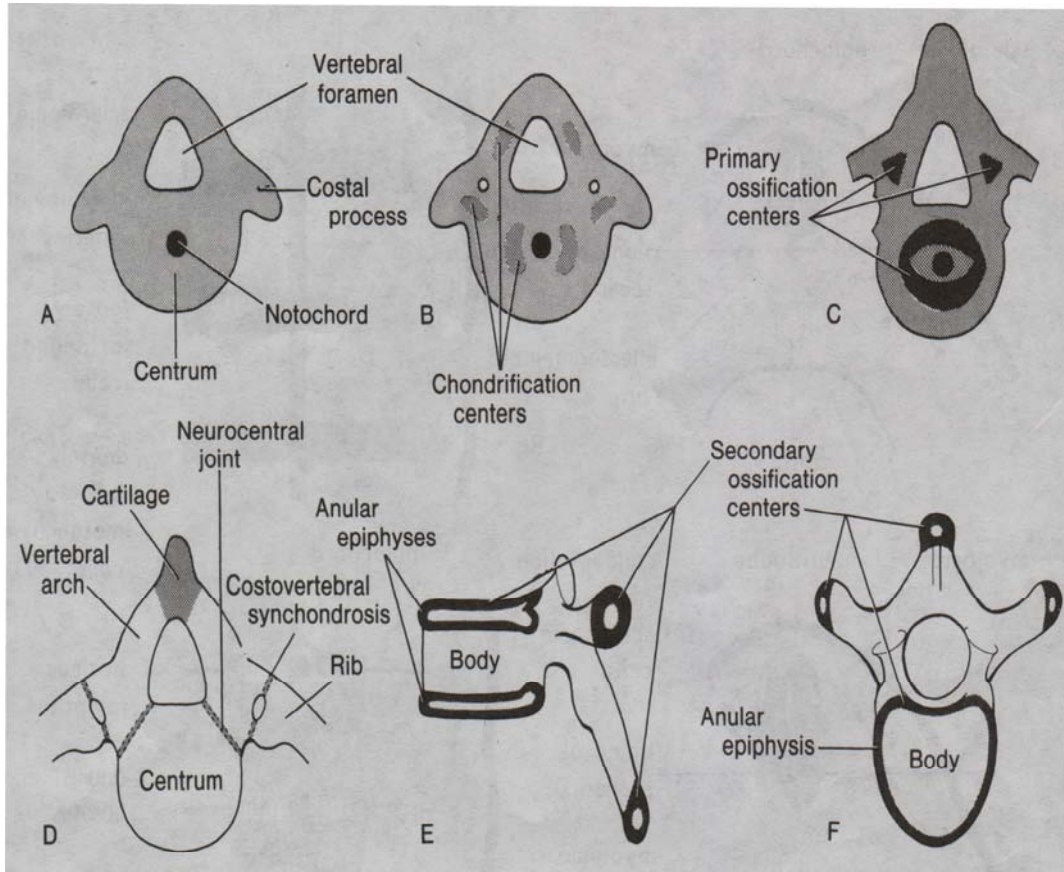
با تکامل بیشتر، قسمت دمی هر قطعه اسکروتومی به شدت تکثیر می یابد و تراکم پیدا می کند این تکثیر به حدی است که به داخل بافت بین قطعه ای مجاور نفوذ می کند و باعث اتصال نیمه دمی یک اسکروتوم به نیمه سری اسکروتوم بعدی می شود. به این ترتیب با پیوستن بافت بین قطعه ای به این غضروف پیش مهره ای، جسم مهره ها منشاء بین قطعه ای پیدا می کند.

سلولهای مزانشیمی که بین بخش سری و دمی یک قطعه اسکروتومی قرار دارند تکثیر نمی یابند ولی فضای بین دو غضروف پیش مهره ای را پر می کنند این سلولها به تشکیل دیسک بین مهره ای کمک می کنند.

یعنی در واقع جسم هر مهره از نیمه تحتانی اسکروتوم فوقانی بعلاوه نیمه فوقانی اسکروتوم تحتانی درست می شود و شریان بین قطعه ای که قبلاً از فضای بین قطعات اسکروتومی عبور می کرد با تشکیل مهره از وسط جسم مهره ای عبور می کند در حالی که اعصاب بین مهره ای ، بین مهره ها و از نزدیکی دیسک بین مهره ای عبور می کند. نوتوکورد در محل جسم مهره ای کاملاً از بین می رود ولی در ناحیه دیسک های بین مهره ای باقی می ماند و بزرگ می شود و در تشکیل نوکلئوس پولپوزوس (Nucleus Pulposus) که هسته مرکزی دیسک بین مهره ای است شرکت می کند که این قسمت بعداً بوسیله رشته های فیبری موسوم به آنولوس فیروزوس (Annulus Fibrosus) احاطه می شود. که مجموعاً دیسک بین مهره ای را می سازند. اشکال ۱۷ و ۱۸.



شکل ۱۷: A- برش عرضی در یک رویان چهار هفته. بیکانها نشان دهنده گسترش و پراکندگی سلولهای مزانشیمی از ناحیه اسکروتوم سومایت (سمت راست) است. B- برش فرونتال، تراکم سلولهای اسکروتوم در اطراف نوتوکورد، یک بخش فوقانی با تراکم کم سلولی و بخش تحتانی پر تراکم را ایجاد می کند. C- برش عرضی در یک رویان پنج هفته، سلولهای اسکروتوم در اطراف نوتوکورد و لوله عصبی باعث تشکیل مهره مزانشیمی می شود. D- برش فرونتال، بدنه مهره از نیمه فوقانی و تحتانی دو توده اسکروتوم متوالی ایجاد می شود. شریانهای اینترسگمنتال از داخل بدنه مهره ها عبور می کنند و اعصاب نخاعی از بین مهره ها میگذرند. نوتوکورد بجز در محل دیسک بین مهره که Nucleus Pulposus را می سازد، تحلیل می رود.



شکل ۱۸: نمایش مراحل تکاملی مهره. **A**- مهره مزانشیمی در هفته پنجم. **B**- حضور مراکز غضروف سازی در مهره مزانشیمی در هفته ششم. **C**- مراکز استخوانسازی اولیه در مهره غضروفی در هفته هفتم. **D**- یک مهره سینه ای در زمان تولد، از سه بخش استخوانی ایجاد شده، به وجود غضروف میان دو نیمه قوس مهره ای و بین قوس و بدنه مهره (مفصل Neurocentral) توجه کنید. **E** و **F** نمای جانبی و فوقانی استخوان سینه ای در زمان بلوغ، محل مراکز ثانویه استخوانسازی مشخص شده است.

### دنده ها و استخوان جناغ:

دنده ها از زائده های مهره های سینه ای ایجاد می شوند و بنابراین از بخش اسکروتومی مزودرم کنار محوری منشأ گرفته اند. جناغ مستقلاً و از مزودرم سوماتیک دیواره شکمی بدن به وجود می آید، در هر طرف خط وسط دو نوار جناغی تشکیل می شوند که سپس بهم جوش می خورند و قالب غضروفی دسته جناغ - تنه جناغ و زائده خنجری (گزیفوئید) را می سازند.

### ناهنجاریهای مهره ای:

ناهنجاریهای ستون مهره های بیشتر بصورت جوش خوردن ناقص یا بهم نرسیدن کمانهای مهره ای است که به آن مهره شکافدار یا اسپینا بیفیدا (Spina bifida) می گویند که به چند صورت ممکن است دیده شود:

الف: نوع مخفی اسپینا بیفیدا (Spina bifida occulta) که فقط نقص مهره ای وجود دارد بدون درگیری قسمت های دیگر و بدون علامت است و فقط در X Ray تشخیص داده می شود.

ب: نوع آشکار که کیسه ای از ناحیه ناقص مهره ای خارج شده و در هر کجای ستون مهره ای ممکن است باشد ولی خصوصاً در ناحیه کمری خاجی (Lumbar) دیده می شود.



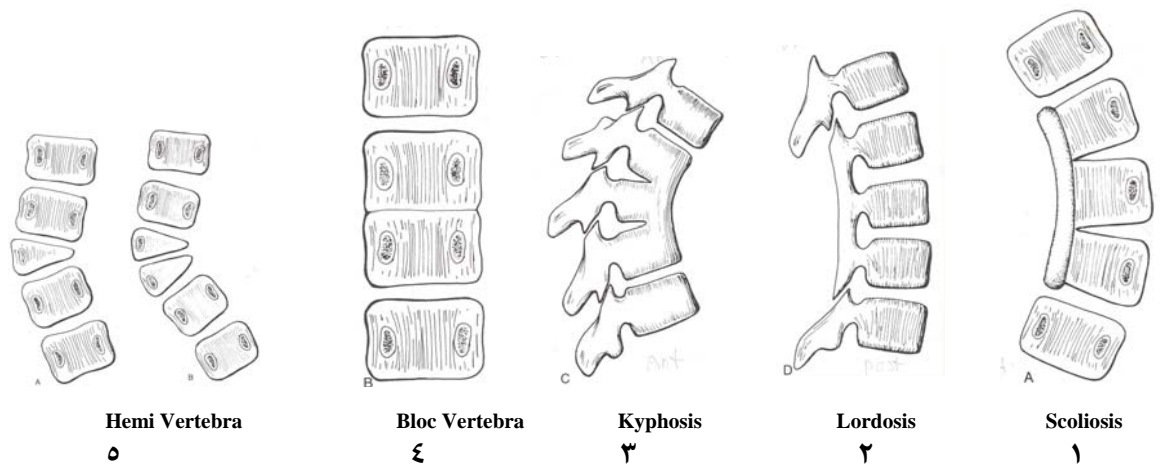
اگر فقط حاوی پرده های و مایع مننژ باشد به آن مننگوسل Meningocele و اگر رشته های عصبی هم داشته باشد، مننگومیلوسل Meningomyelocele گفته می شود.

انواع اسپنایفدا قبل از تولد با سونوگرافی دقیق داخل رحمی قابل تشخیص می باشد. اشکال ۱۹B و ۲۰ و ۲۱ و ۲۲. همچنین از ناهنجاریهای دیگر ستون مهره ای نقص در تکامل و تشکیل جسم مهره می باشد که به صورتهای زیر دیده می شوند:

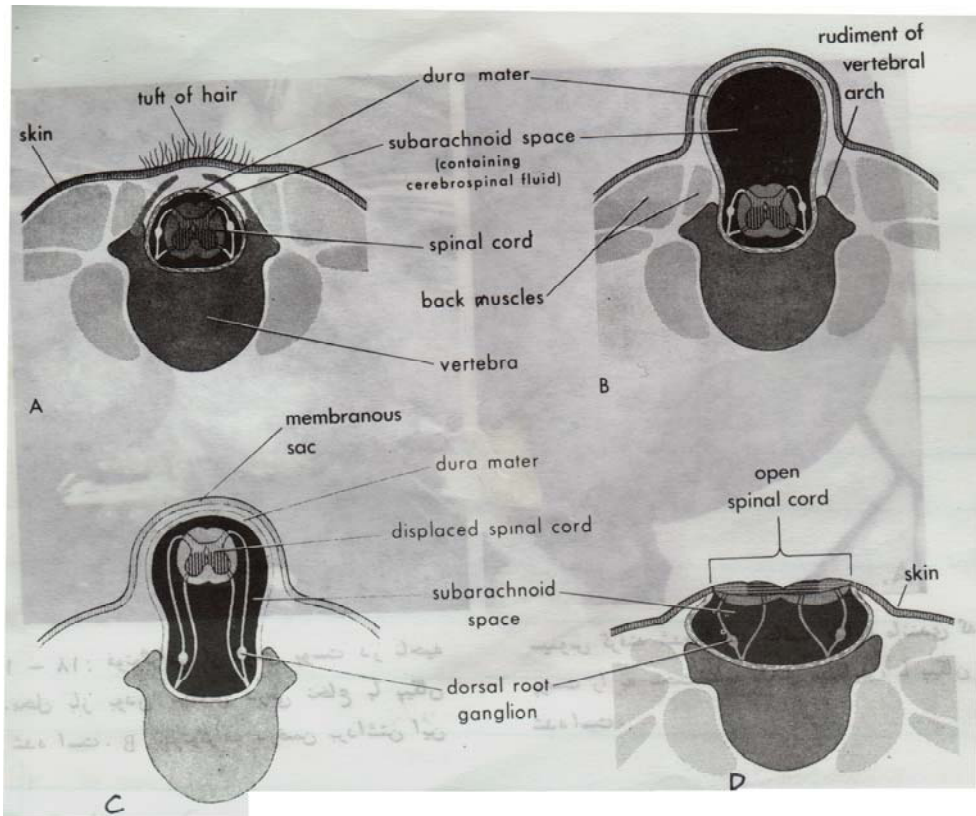
- عدم تشکیل جسم مهره Failure of formation

- عدم تقسیم شدن جسم مهره ای Failure of segmentation

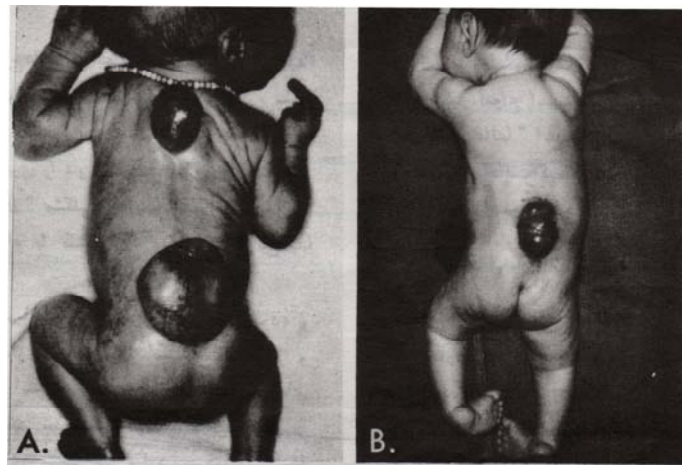
و نوع مخلوط از انواع قبلی که این نقائص می توانند گروه بزرگی از دفورمیتی های ستون فقرات موسوم به Congenital Kyphoscoliosis را ایجاد نمایند. شکل ۱۹A.



شکل ۱۹A: طرح هائی از انواع نقائص مادرزادی جسم مهره . ۱- نقص در تقسیم طرفی جسم مهره (Unilateral unsegmented Bar) که منجر به اسکولیوز (Scoliosis) می شود. ۲- نقص در تشکیل بخشی از جسم مهره ای که منجر به لوردوز (Lordosis) می شود. ۳- نقص در تشکیل بخش قدامی جسم مهره که منجر به کیفوز (Kyphosis) می شود. ۴- نقص در تقسیم جسم مهره. (Bloc Vertebra) ۵ - نقص در تشکیل یک طرف جسم مهره (Hemi Vertebra) که اسکولیوزیس ایجاد می کند .



شکل B ۱۹: طرح هائی از انواع مختلف اسپینایفدا و ناهنجاریهای معمول سیستم عصبی همراه با آن، نشان داده شده اند. A- اسپینایفدا مخفی که شایعترین فرم ناهنجاری می باشد و در ناحیه L<sub>5</sub> و S<sub>1</sub> قرار دارد، این ناهنجاری معمولاً مشکلی ایجاد نمی کند B- اسپینایفدا همراه با مننگوسل C- اسپینایفدا همراه با مننگومیلوسل D- اسپینایفدا همراه با میلواسکینر. انواع اسپینایفدا غیر از نوع A انواع کیستیک نامیده می شود و علت آن حالت کیست مانند است که در آن ها مشاهده می شود.



شکل ۲۰: فوتوگرافهائی از نوزادانی با اسپینایفدا کیستیک. A، اسپینایفدا همراه با مننگومیلوسل در نواحی سینه ای و لومبار پشت. B، اسپینایفدا در ناحیه لومبار توجه فرمائید که نقص عصبی روی اندام تحتانی اثر گذاشته است. ((همانطور که ذکر شد این ناهنجاری ها در اثر نقص در بسته شدن لوله عصبی در طی هفته چهارم تکامل جنینی بوجود می آید که در نتیجه آن شکافی در قوس های مهره ای محل عارضه ایجاد می گردد.))



شکل ۲۱: فوتوگرافی از پشت نوزاد که اسپینا بیفیدا همراه با میلواسکیوز را در ناحیه لومبار نشان می دهد. قسمت باز نخاع (بیکان) توسط پرده ظریف نیمه شفاف پوشانده شده است. این ناهنجاری در نتیجه نقص در بسته شدن لوله عصبی در طی هفته چهارم عارض می گردد توجه فرمائید که کلافه ای از مو در پوست اطراف ناهنجاری دیده می شود.



شکل ۲۲: اسکن اولتراسوند از جنین ۱۴ هفته ای که بیرون زدگی کیسه ای شکلی را در ناحیه ساکروم نشان می دهد که نمایانگر مننگومیلوسل می باشد. قوس های مهره ای که بخوبی شکل گرفته اند در بالای محل عارضه بطور واضح مشاهده می شوند.

**تکامل جنینی عضلات مخطط (اسکلتی):**

سومايت ها و سوميوتومرها عضلات استخوانبندي محوري ، ديواره بدن ، اندامها و سر را تشكيل مي دهند. از ناحيه پس سرى تا ناحيه دمى سومايت ها به اسکروتوم و در موميوتوم تمايز مي يابند. سلولهاي ميوتومي در نواحى ديواره بدن و اندام ها دو نيمه شده بطرف محلهاي دائمي خود مهاجرت کرده ، طويل و دوکى مي گردند. اين سلولها که بنام ميوبلاست Myoblast ناميده مي شوند بهم چسبيده و رشته هاي ماهيچه اي طويل و چند هسته اي را تشكيل مي دهند. بزودي در سيتوپلاسم آن ها ميوفيبريلها ظاهر مي شوند و در انتهاي سومين ماه خطوط عرضى مشخص براي ماهيچه مخطط پيدا مي شود.

الگوى تشكيل عضلات توسط بافت همبندى که ميوبلاست ها به آن مهاجرت مي کند مشخص مي شود در ناحيه سر اين بافت همبند از سلولهاي ستيج عصبى مشتق مي شود و در نواحى گردنى و پس سرى از مزودرم سوميوتومرها مشتق مي شود (سوميوتومرها بصورت ساختمانهاي شلى باقى مانده و به قطعات اسکروتوم و در موميوتوم تقسيم نمى شود ولى مزودرم موجود در آن در نهايت به حاصل همين قطعات تمايز مي يابد).

در انتهاي هفته پنجم هر ميوتوم به دو قسمت يک بخش کوچک پشتى بنام اپي مر (Epimere) و يک بخش بزرگتر شکمى بنام هيپومر (Hypomere) تقسيم مي شوند اعصابى که ماهيچه قطعه اي را عصب مي دهند نيز به دو شاخه ابتدائى پشتى (Dorsal Primary ramus) براي اپي مر و شاخه ابتدائى شکمى (Ventral Primary ramus) براي هيپومر تقسيم مي شود .

از ميوبلاست هاي اپي مر ، عضلات باز کننده ستون مهره ها بوجود مي آيد در حالیکه هيپومر ، عضلات خم کننده جانبى و شکمى را بوجود مي آورد.

**در قسمت سر و صورت** غير از ماهيچه هاي مردمک که از اکتودرم جام بينائى منشأ مي گيرد و نيز آنهائى که از مزودرم کمانهاي حلقى منشأ مي گيرند مانند عضلات حالتى چهره و عضلات جونده، بقيه عضلات از سوميوتومرها و سومايتهاي مشتق شده از مزودرم کنار محوري منشأ مي گيرند.

طرح اختصاصى تشكيل عضلات در سر مستقيماً بوسيله بافت همبند مشتق شده از ستيج عصبى هدايت مي شود.

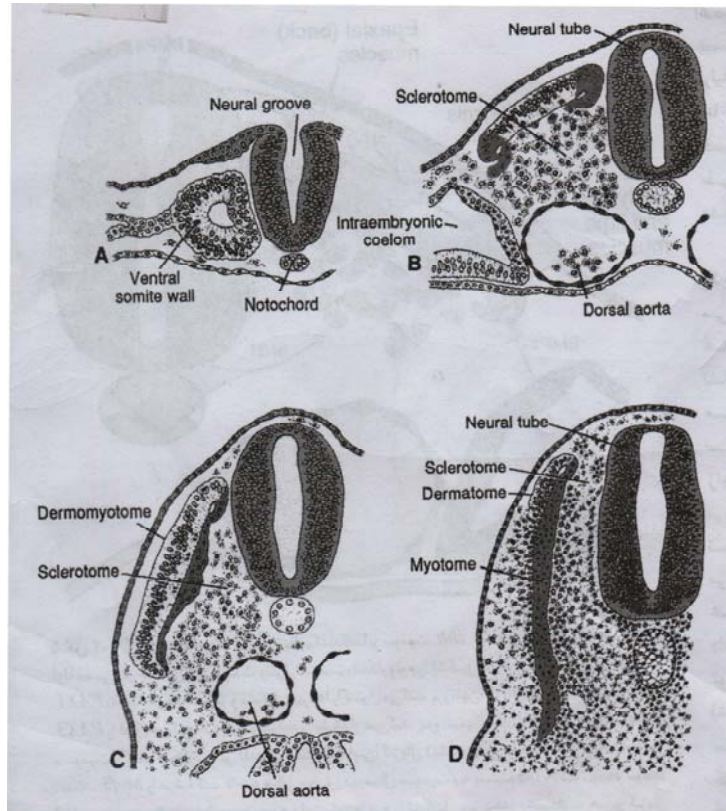
**تکامل عضلات اندام ها** بدین صورت می باشد که اولین علامت آن در هفته هفتم رشد بصورت تراکم مزانشيم در قاعده جوانه اندام می باشد.

این مزانشيم از سلولهاي درموميوتوم سومايت ها به جوانه اندام مهاجرت کرده تا ماهيچه ها را پديد آورد.

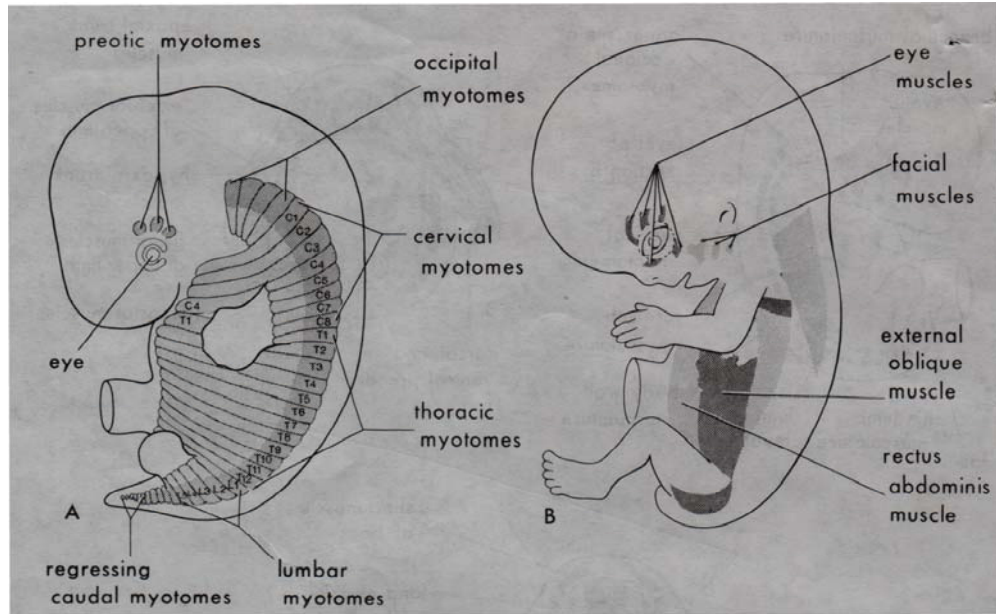
همانند بقيه مناطق بدن ، بافت همبند الگوى تشكيل ماهيچه را تعيين مي کند و اين بافت ، خود از مزودرم سوماتيک مشتق شده است و باعث ساخت استخوان هاي اندام ها مي شود.

با طويل شدن جوانه اندام ها بافت ماهيچه اي نيز به دو بخش خم کننده و راست کننده تقسيم ميشود، عضلات اندام ها در ابتدا حالت قطعه قطعه دارند ولى با گذشت زمان ، قطعات در هم ادغام شده و هر عضله از چند قطعه منشأ گرفته

است. اشکال ۲۳ و ۲۴.

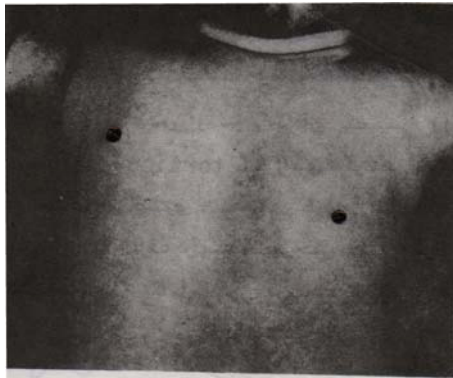


شکل ۲۳: مراحل تکامل یک سومیت. A- سلولهای مزودرمی، حول یک حفره کوچک نظم یافته اند. B- سلولهای دیواره های و نترال و مدیال سومیت، نظم اپی تلیومی خود را از دست می دهند و به سمت نوتوکورد مهاجرت می کنند. به مجموعه این سلول ها اسکروتوم گفته می شود. C) دیواره دور سال سومیت، لایه سلولی جدیدی به نام میوتوم را به وجود می آورد. D) پس از گسترش میوتوم در جهت و نترال، سلولهای درماتوم ساختار اپی تلیومی خود را از دست می دهند و در زیر اکتودرم پوشاننده خود پخش می شوند تا درم را بسازند.

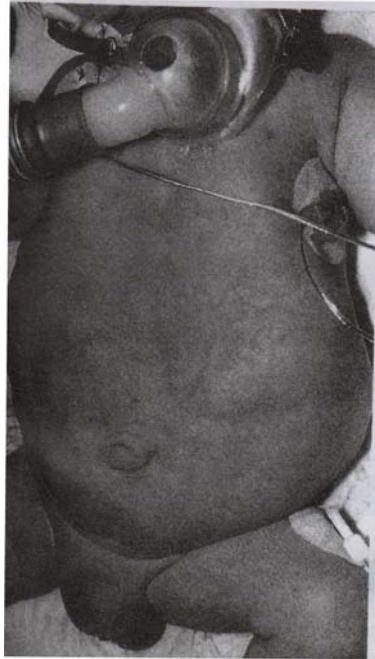


شکل ۲۴: تصاویر مربوط به تکامل سیستم عضلانی است: A- در رویان ۶ هفته ای، میوتومها ناحیه سومیتها که منشأ اکثر عضلات اسکلتی می باشد. B- رویان هشت هفته ای، تکامل عضلات سطحی تنه. عضلات اندامها در شکل A و B نشان داده شده اند و در این تصاویر ترسیم نگردیده اند آنها از مزودرم بدنی جدا می شوند، مزانشیم این لایه ها به داخل جوانه های اندامی در اوایل هفته چهارم مهاجرت می کنند.

ناهنجاریهای عضلات مخطط که در مجموع ندرتاً دیده می شود بیشتر بصورت فقدان کامل یا نسبی یک یا چند عضله ممکن است باشد مانند فقدان عضله ای سینه ای بزرگ (یا ناهنجاری پولند Poland anomaly) یا فقدان کامل یا نسبی عضلات شکمی (شکم آلو مانند Prune belly Syndrome) که معمولاً با ناهنجاریهای دستگاه ادراری همراه است. شکل ۲۵ و ۲۶.



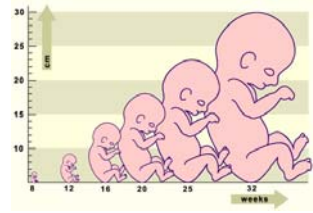
شکل ۲۵: تصویری از سینه یک نوزاد با فقدان مادرزادی عضله سینه ای بزرگ طرف چپ، به عدم وجود چین زیربغلی قدامی طرف چپ و وضعیت نوک پستان طرف چپ توجه نمایید.



شکل ۲۶: سندرم Prune - belly : شکم به علت آپلازی عضلات دیواره ای متسع شده است.

#### منابع:

- ۱- کتاب جنین شناسی پزشکی لاتگمن تألیف T.W.Sadler ترجمه چاپ دهم دکتر ابوالحسنی - دکتر حسن زاده.
- ۲- کتاب جنین شناسی انسان تألیف دکتر رضا سلطانی نسب- دکتر فرهاد گرجی چاپ هفتم.
- ۳- کتاب تکامل جنینی انسان تألیف K.L.Moore ترجمه چاپ چهارم دکتر علیرضا فاضل و همکاران.



# فصل ۵

## رشد و تکامل



**اهداف:**

- ۱- تعریف رشد و تکامل و عوامل مهم موثر در آن را بداند.
- ۲- حیطه های اصلی و قوانین کلی رشد و تکامل کودک طبیعی را بشناسد.

**ریکتز**

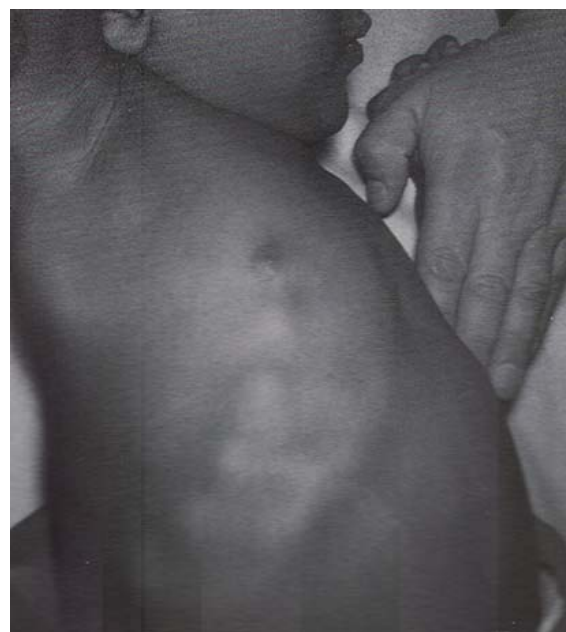
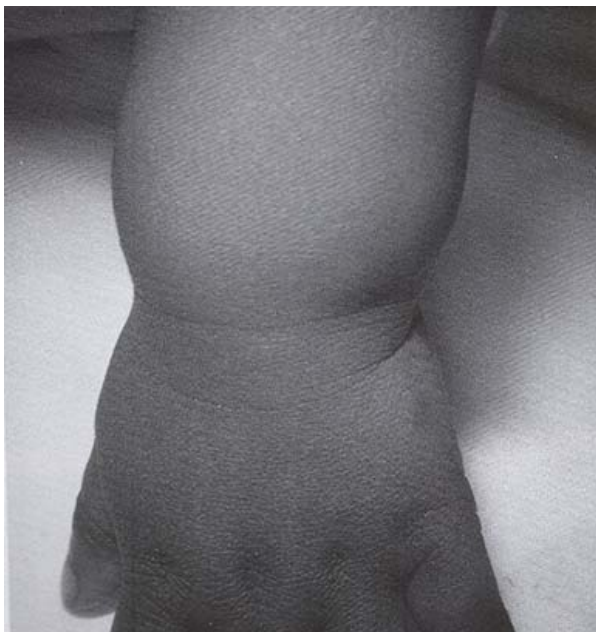
در معاینه روتین شیرخواری که برای پایش رشد مراجعه کرده است پزشک متوجه پهن بودن مچ دست، نرم بودن جمجمه و wide بودن فونتانل قدامی می گردد.

این بیماری به علت اختلال متابولیسم کلسیم و فسفر ناشی از کمبود Vit D در بافت استخوانی ناشی می شود که کمبود ویتامین D می تواند به علت کمبود تغذیه ای برای ویتامین، کمبود دریافت نور آفتاب، اختلال در جذب یا اختلال در فعال شدن و عملکرد ویتامین باشد.

همانگونه که قبلاً توضیح داده شده است ویتامین D برای جذب کلسیم و فسفر و منیرالیزه کردن استخوانهای در حال رشد لازمست. لذا کمبود ویتامین D منجر به اختلال در رشد و کلیسیفیه شدن طبیعی غضروفها و استخوانها می گردد. اختلال در کلسیفیه شدن ماتریکس بافت استخوانی و غضروفی باعث رسوب بافت استوئید غیر کلسیفیه می شود که باعث پهن و نامنظم و نرم شدن متافیز استخوان می شود که سپس فشرده و پهن می شود که از نظر بالینی به صورت پهن شدن مچ دست، و پا، برجستگی تسبیح مانند محل اتصال دنده به غضروف دنده (Rachitic rosary) و نرم شدن جمجمه در لمس (Craniotabes) و برجستگی پیشانی تظاهر می کند. (شکل ۱)

با ادامه بیماری و فشار روی استخوانهای بلند خم شدن استخوانها مثلاً پرانتزی شدن پاها ایجاد می شود. فونتانل بزرگتر بوده و دیرتر بسته می شود. دندان دیر در می آید.

بیماری ریکتز ناشی از کمبود ویتامین D چنانچه در سنین پس از کامل شدن رشد استخوانها ایجاد شود باعث استئومالاسی می گردد. ریکتز تغذیه ای در کشورهایی که مکمل کافی ویتامین D دریافت نمی کنند، پوست تیره دارند ( سیاهپوستان) و آفتاب کم است، شایعتر است. بیماری هر دو جنس را مبتلا می کند و سن شایع بیماری از چند ماهگی تا ۲ سالگی است که رشد استخوانها سریع است.



شکل ۱: کودک مبتلا به ریکتز

**رشد و تکامل**

رشد (growth) عبارتست از افزایش اندازه فیزیکی بدن یا یک عضو و تکامل یا نمو (Development) عبارتست از بدست آوردن عملکرد و توانایی های یک عضو. رشد و تکامل از جنبه های بسیار مهم سلامت کودکان است و برای هر پزشکی لازمست که چگونگی رشد و مراحل مختلف تکامل طبیعی را بداند تا بتواند به موقع اختلالات آن را شناسایی و درمان کند. رشد و تکامل وابسته به یکدیگر بوده و تابع عوامل مختلفی همچون تغذیه، ژنتیک، هورمونها، عوامل محیطی و بیماریهای کودک است. رشد در دوران شیرخوارگی و دوران بلوغ سریعتر است.

معیارهای مهم رشد کودک یعنی وزن، قد و دور سر باید بطور پریودیک اندازه گیری و در منحنی های رشد (growth charts) استاندارد چارت شود تا بتوان پیشرفت طبیعی رشد را پی گیری کرده و در صورت توقف یا افت رشد سریعاً مشخص شود و علت آن شناسایی و درمان شود. منحنی های رشد وزن، قد و دورسر براساس سن و جنس کودک در صفحات بعدی نشان داده شده است و چنانچه رشد کودکی بین صدک ۵ و ۹۵ منحنی باشد (در بعضی منابع صدک ۳ و ۹۷) و سیر بالا رونده داشته باشد، کودک در جاده سلامتی است و رشد طبیعی دارد. در صورت وجود بیماری یا دریافت ناکافی کالری ابتدا منحنی وزن، سپس قد و نهایتاً دور سر افت می کند.

بطور کلی نوزادی سالم که به موقع بدنیا بیاید (full term) وزن متوسط زمان تولد وی ۳/۲۵ kg (محدوده ۲/۵-۴ kg) است. در روزهای اول زندگی نوزاد ۱۰-۱۵٪ وزن خود را از دست می دهد و در ۱۰-۷ روزگی به وزن زمان تولد بر می گردد و پس از آن تا ۳ ماهگی روزانه ۳۰-۲۰ گرم و سپس تا ۱ سالگی حدود ۲۰-۱۵ گرم در روز به وزن اضافه می شود. جداول شماره ۱ و ۲ قوانین ساده ای جهت ارزیابی سریع وزن، قد و دور سر کودک را نشان می دهد مثلاً وزن نوزاد در ۵ ماهگی ۲ برابر وزن تولد و در ۱ سالگی ۳ برابر وزن زمان تولدش می شود.

**Formulas for Approximate Average Height and Weight of Normal Infants and Children**

Weight	Kilograms	(Pounds)	
	At birth	3.25	(7)
3-12 mo	$\frac{\text{age (mo)}+9}{2}$	(age [mo] + 11)	
1-6 yr	$\frac{\text{age (yr)} \times 2 + 8}{2}$	(age [yr] × 5 + 17)	
7-12 yr	$\frac{\text{age (yr)} \times 7 - 5}{2}$	(age [yr] × 7 + 5)	
Height	Centimeters	(Inches)	
	At birth	50	(20)
	At 1 yr	75	(30)
	2-12 yr	$\text{age (yr)} \times 6 + 77$	(age [yr] × 2 <sup>1/2</sup> + 30)

جدول ۱

**Rules of Thumb for Growth**

**Weight**

1. Weight loss in first few days: 5-10% of birth weight
2. Return to birth weight: 7-10 days of age  
Double birth weight: 4-5 mo  
Triple birth weight: 1 yr  
Quadruple birth weight: 2 yr
3. Average weights: 3.5 kg at birth  
10 kg at 1 yr  
20 kg at 5 yr  
30 kg at 10 yr
4. Daily weight gain: 20-30 g for first 3-4 mo  
15-20 g for rest of the first yr
5. Average annual weight gain: 5 lb between 2 yr and puberty (spurts and plateaus may occur)

**Height**

1. Average length: 20 inches at birth, 30 inches at 1 yr
2. At age 3 yr, the average child is 3 ft tall
3. At age 4 yr, the average child is 40 in tall (double birth length)
4. Average annual height increase: 2-3 inches between age 4 yr and puberty

**Head Circumference (HC)**

1. Average HC: 35 cm at birth (13.5 inches)
2. HC increases: 1 cm/mo for first yr (2 cm/mo for first 3 mo, then slower)  
10 cm for rest of life

**جدول ۲**

از نظر رشد قدی، نوزاد ترم با قد متوسط ۵۰ سانتیمتر متولد می شود و در ۱ سالگی به ۷۵ سانتیمتر، ۲ سالگی ۸۵ سانتیمتر، ۳ سالگی ۹۵ سانتیمتر و در ۴ سالگی ۱۰۰ سانتیمتر یعنی دوبرابر قد زمان تولد می گردد. سپس تا دوران بلوغ نیز حدود ۷-۵ سانتیمتر در سال به قد اضافه می شود و در دوران بلوغ جهشی در رشد قدی ایجاد می شود. دور سر متوسط زمان تولد ۳۵ سانتیمتر (محدوده ۲ ± ۳۵ سانتیمتر) است. در سه ماه اول ماهی ۲ سانتیمتر، ۳-۶ ماهگی ماهی ۱ سانتیمتر و ۶-۱۲ ماهگی، ماهی ۰/۵ سانتیمتر به دور سر اضافه می شود یعنی تا ۱ سالگی ۱۲ سانتیمتر به دور سر افزوده می گردد، سپس رشد دور سر خیلی آهسته تر می شود و تا بقیه عمر کلاً ۱۰ سانتیمتر به دور سر اضافه می گردد (جدول شماره ۳).

سن	رشد دور سر (سانتیمتر در ماه)
۰-۳ ماهگی	۲
۳-۶ ماهگی	۱
۶-۹ ماهگی	۰/۵
۹-۱۲ ماهگی	۰/۵
۱-۳ سالگی	۰/۲۵
۴-۶ سالگی	۱ cm/yr

**جدول شماره ۳**

در اندازه گیری دور سر باید به ملاج ها (fontanel) نیز توجه نمود. فونتانل قدامی بزرگتر بوده و دیرتر بسته می شود. حداکثر اندازه آن  $10 \pm 20$  میلی متر است و حدود ۹-۱۸ ماهگی بسته می شود. فونتانل خلفی کوچکتر بوده و ممکنست در زمان تولد بسته باشد یا در حد نوک انگشت لمس شود و در ۸-۶ هفتهگی بسته شود.

پدیده طویل شدن در استخوانهای بلند بوسیله کلسیفیه شدن سلولهای غضروفی موجود در دو سر انتهای استخوانهای بلند یعنی صفحه رشد یا physis یا همان Epiphysial growth plate است. ضخیم شدن و رشد عرضی از طریق استخوانی شدن سلولهای غضروفی داخل مفصلی و پریوست است. با اتمام دوران بلوغ و بسته شدن صفحه رشد، رشد طولی استخوان پایان می یابد.

جهت تکامل استخوانها از بررسی سن استخوانی و ظهور مراکز استخوانی اپی فیزها در رادیوگرافی استخوانها استفاده می گردد. مراکز مهمی همچون دیستال فمور و پروکسیمال تیبیا در بدو تولد ظاهر شده است و سپس دیگر مراکز استخوانی نیز ظاهر شده و با اتمام رشد استخوانی، صفحه رشد بسته می شود.

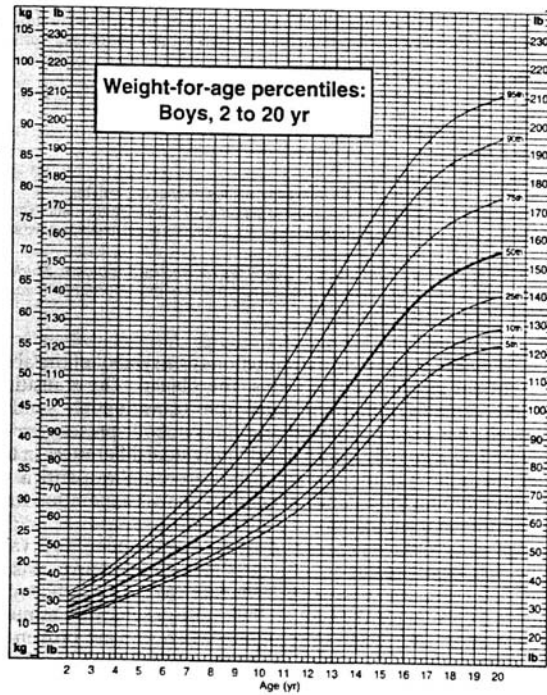
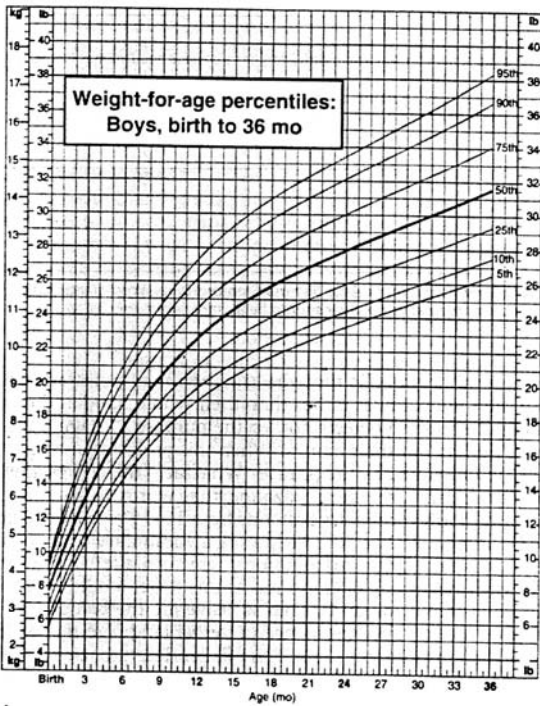
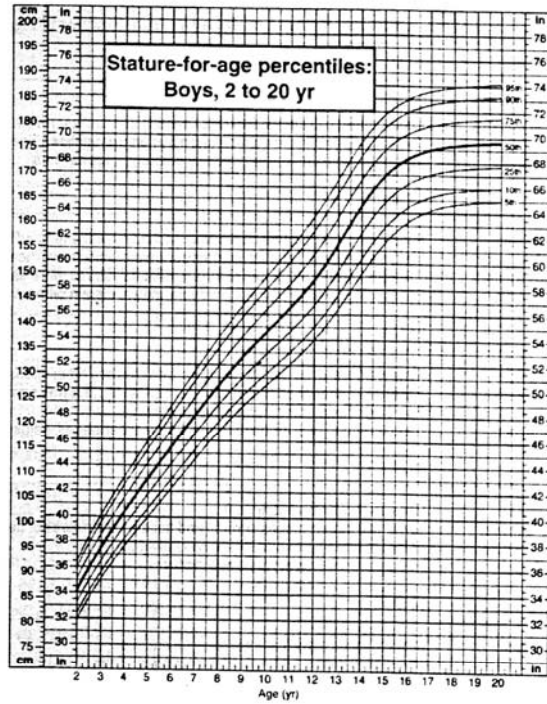
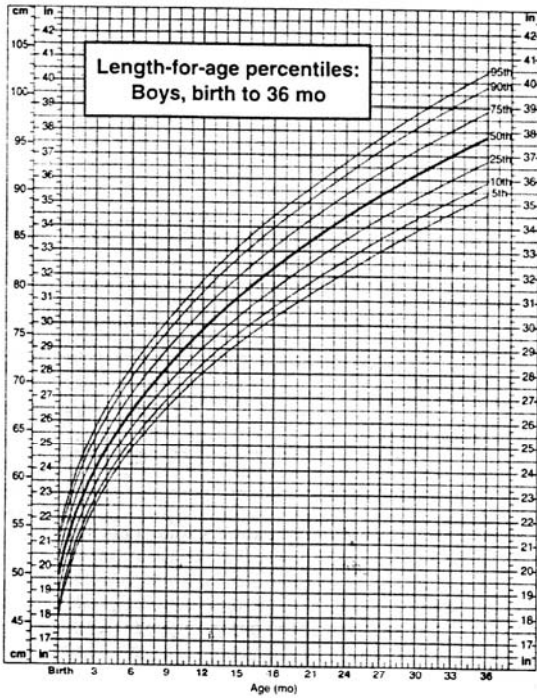
کودک از سن حدود ۸-۶ ماهگی شروع به دندان در آوردن می کند و معمولاً شروع آن با رویش دندانهای پیشین مرکزی تحتانی است و تکامل دندانها واکنشی از تکامل اسکلتی و سن استخوانی است، هر چند که ممکنست کودکی بدون اینکه بیماری یا اختلالی در رشد و تکامل داشته باشد، تا ۱۳ ماهگی دندان در نیاورد.

برای بررسی مراحل تکاملی کودکان لازمست جنبه های مختلف تکامل یعنی از نظر حرکتی (motor) که خود شامل مهارتهای حرکتی fine و gross است، تکلم و رشد اجتماعی و عاطفی بررسی گردد که در جدول شماره ۴ مراحل تکاملی در ۲ سال اول عمر بطور خلاصه مشاهده می گردد. از نظر تکامل سیستم حرکتی در ۳-۴ ماهگی گردن می گیرد، در ۴ ماهگی اشیا را می گیرد و به دهان می برد، در ۶-۷ ماهی با کمک می نشیند، در ۷ ماهگی سینه خیز و در ۸ ماهگی چهار دست و پا می رود، در ۱۰ ماهگی با کمک می ایستد، تا ۱۵ ماهگی راه می افتد و در دو سالگی می دود. ( جهت بررسی بیشتر به درسنامه سیستم عصبی مراجعه گردد. )

**Screening Scheme for Developmental Delay: Upper Range**

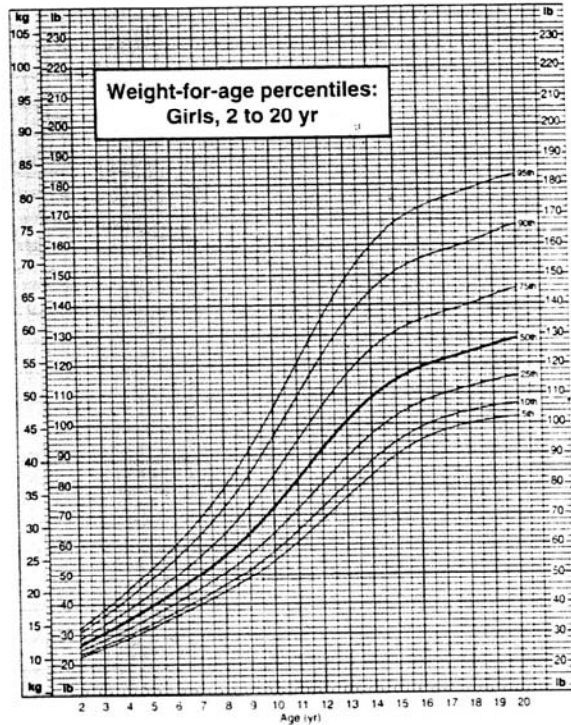
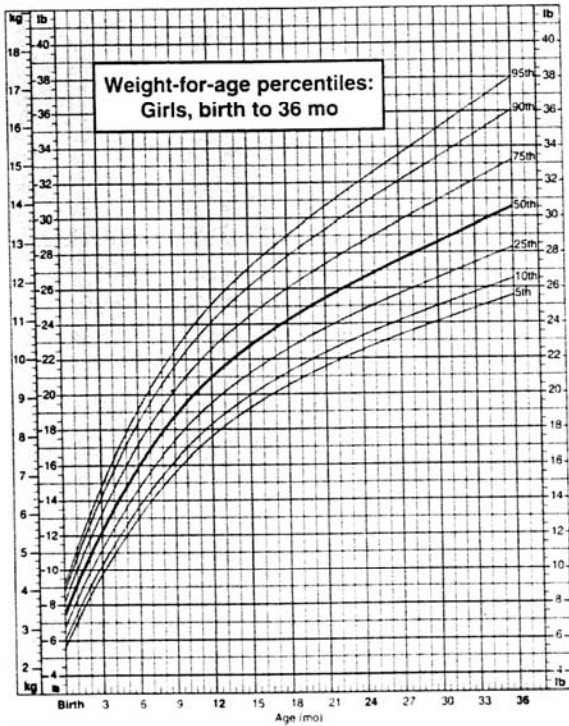
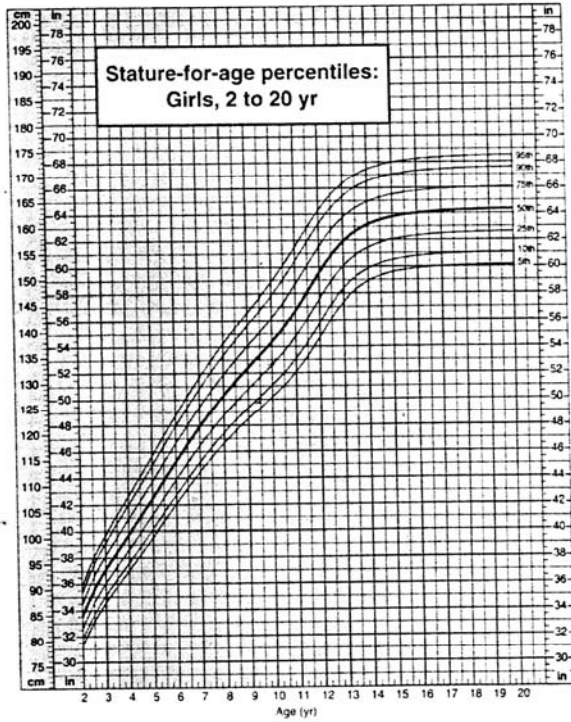
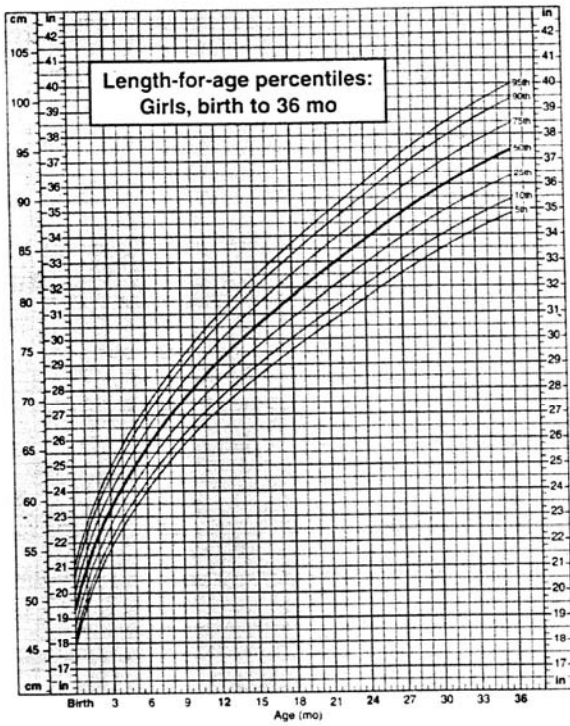
Age (mo)	Gross Motor	Fine Motor	Social Skills	Language
3	Supports weight on forearms	Opens hands spontaneously	Smiles appropriately	Coos, laughs
6	Sits momentarily	Transfers objects	Shows likes and dislikes	Babbles
9	Pulls to stand	Pincer grasp	Plays pat-a-cake, peek-a-boo	Imitates sounds
12	Walks with one hand held	Releases an object on command	Comes when called	1-2 meaningful words
18	Walks upstairs with assistance	Feeds from a spoon	Mimics actions of others	At least 6 words
24	Runs	Builds a tower of six blocks	Plays with others	2-3 word sentences

جدول شماره ۴



A

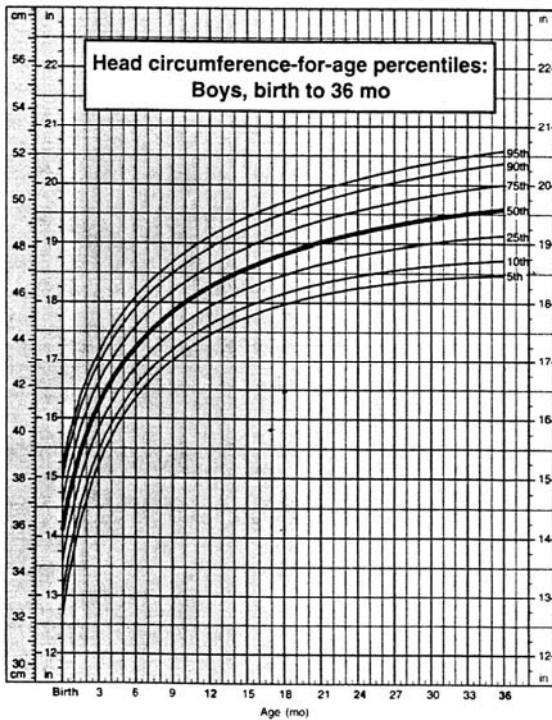
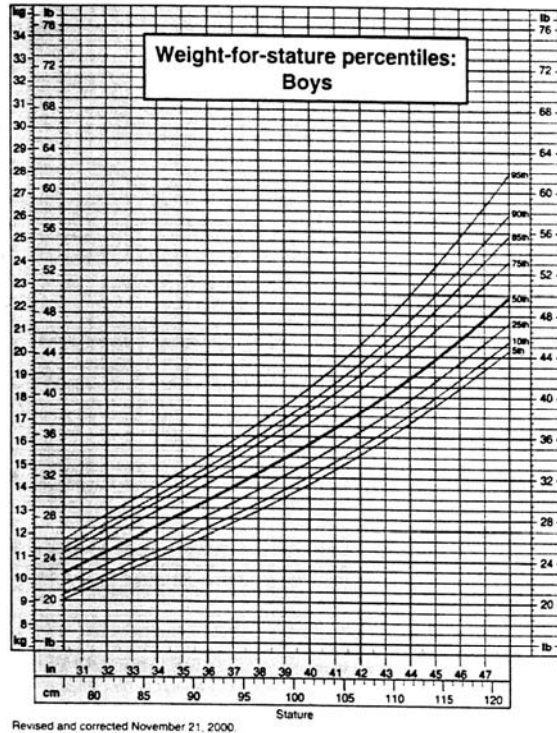
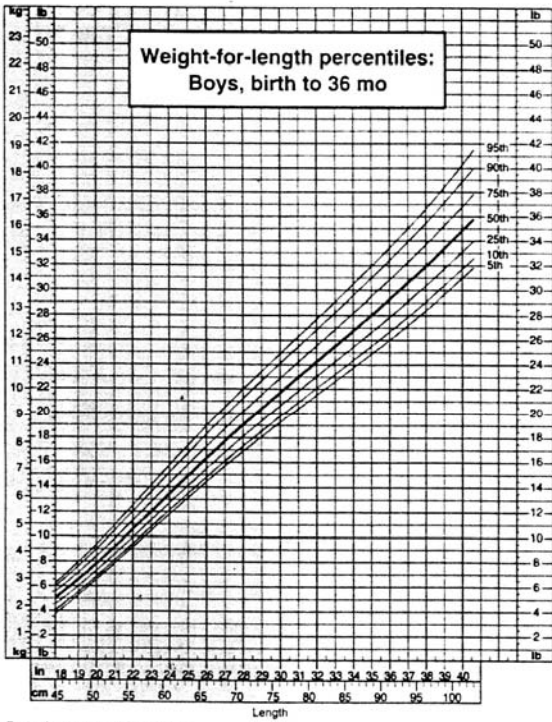
FIGURE 11-1. Percentile curves for weight and length/stature by age for boys (A) and girls (B) birth to 20 yr. (Official 2000 Centers for Disease Control [CDC] growth charts, created by the National Center for Health Statistics [NCHS] [see Chapter 15]. Infant length was measured lying; older children's stature was measured standing. Additional information and technical reports are available at [www.cdc.gov/nchs](http://www.cdc.gov/nchs).)



B

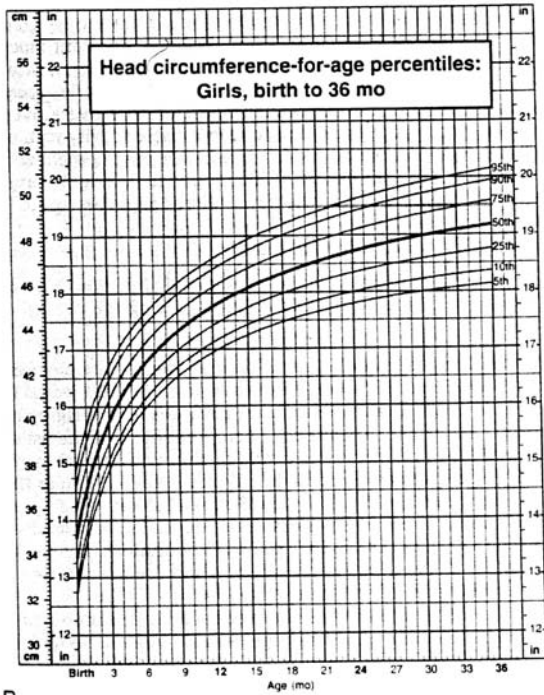
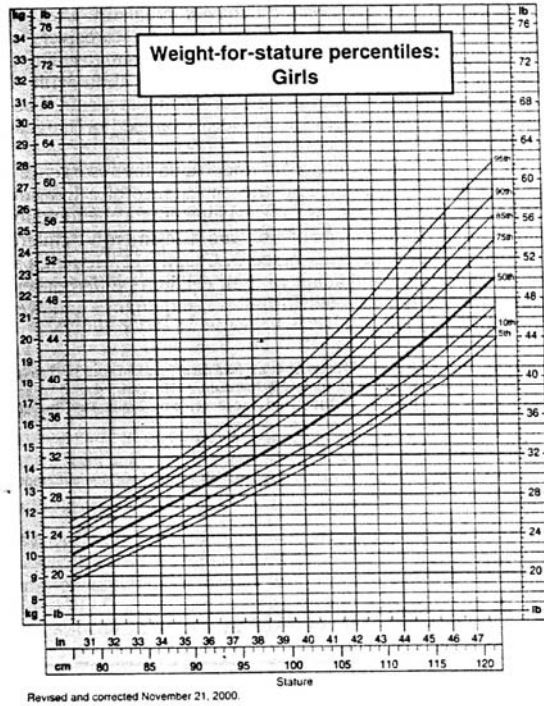
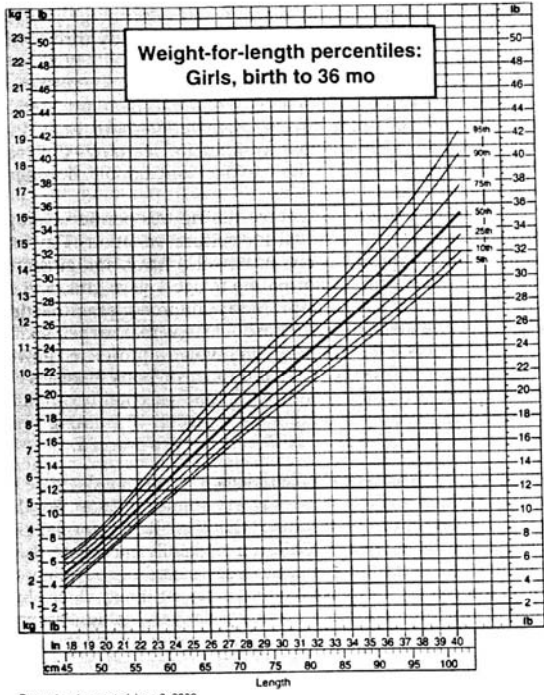
FIGURE 11-1. See legend on opposite page

42 II Growth and Development



A

**FIGURE 11-2.** Head circumference and length/stature by weight for boys (A) and girls (B). (Official 2000 Centers for Disease Control [CDC] growth charts, created by the National Center for Health Statistics [NCHS] [see Chapter 15]. Additional information and technical reports are available at [www.cdc.gov/nchs](http://www.cdc.gov/nchs).)



**B**  
FIGURE 11-2. See legend on opposite page

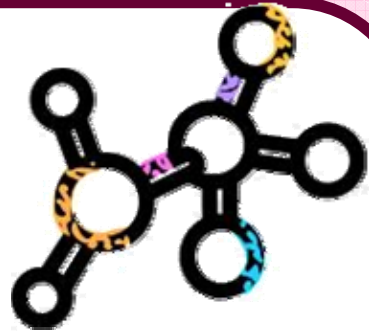






# فصل ٦

## بيوشيمي



**کلسیم : Calcium****انتشار کلسیم در بدن .**

از نقطه نظر مقداری ، کلسیم مهمترین عنصر معدنی بدن است بطوریکه در بدن انسان سالم و بالغ بیشتر از یک کیلوگرم کلسیم وجود دارد . در حدود ۹۹٪ کلسیم بدن در بافت استخوانی به صورت کریستالهای موسوم به هیدروکسی آپاتیت  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  و بقیه در بافتهای نرم و مایعات خارج سلولی منتشر می باشد .

در خون تقریباً تمامی کلسیم در پلاسما و یا سرم با غلظتی در حدود  $9/5 \text{ mg/dl}$  و به سه فرم یونیزه ، متصل به پروتئینها (عمدتاً آلبومین) و املاح مختلف مثل فسفاتها ، سیترات ، کربنات و لاکتات یافت می شود .

در pH طبیعی پلاسما (۷/۴) آلبومین و بسیاری دیگر از پروتئین های پلاسمایی که نقطه ایزو الکتریک آنها کمتر از ۷/۴ است نقش آمیون را ایفا نموده و لذا قادرند کلسیم را به خود متصل سازند . بر این اساس میزان کلسیم متصل به پروتئین ها میتواند تحت تاثیر تغییرات pH قرار گیرد ، بطوریکه در آکالوز مقدار بیشتری و در اسیدوز مقدار کمتری از کلسیم پلاسما متصل به پروتئین ها است . در کلینیک به ازای هر ۰/۱ واحد تغییر در pH ، مقدار کلسیم یونیزه پلاسما را به میزان  $0/2 \text{ mg/dl}$  بیشتر و یا کمتر در نظر می گیرند . کاهش کلسیم یونیزه پلاسما موجب افزایش تحریک پذیری عصب و عضله و در موارد شدید منجر به بروز تشنجهای تتانیک میگردد . بر عکس در هیپر کلسمی ، سرعت فعالیت های رفلکسی دستگاه اعصاب مرکزی کمتر میگردد و ممکن است در هیپر کلسمی شدید با ایجاد فلج عضلانی ، اغماء و به مرگ بیمار بیانجامد . در سندرم افزایش تهویه ریوی (Hyperventilation Syndrome) ، بدلیل دفع زیاد CO2 از بدن ، pH مایعات خارج سلولی افزایش یافته میتواند منجر به بروز الکلوز تنفسی گردد . اختلالاتی مثل بیحسی و یا گزگز که در این بیماران اغلب مشاهده میگردد را میتوان به کاهش کلسیم یونیزه مربوط دانست .

در شرایط عادی ، کمتر از ۲۰٪ کلسیم تام پلاسما متصل به گلوبلین ها است . در برخی از بیماران مبتلا به بیماری میلوم مولتیپل ، میزان گلوبلین های پلاسمایی افزایش می یابد ولذا افزایش کلسیم تام پلاسما (Hypercalcemia) در آنان بر این اساس قابل توجهی می باشد . تغییرات غلظت آلبومین پلاسمایی بر میزان کلسیم تام پلاسما نیز قابل توجهی می باشد بطوریکه با کاهش هر یک گرم آلبومین ، غلظت کلسیم تام پلاسما معادل  $0/8 \text{ mg/dl}$  کاهش می یابد . امروزه با استفاده از تکنیک ISE (Ion-Selective Electrode) میزان کلسیم یونیزه پلاسما که از نظر کلینیکی مهم می باشد قابل اندازه گیری است ونیازی به انجام محاسبات ذکر شده در فوق نمی باشد .

**اعمال فیزیولوژیک کلسیم****کلسیم داخل سلولی :**

اگرچه غلظت کلسیم در مایعات داخل سلولی بسیار ناچیز و کمتر از  $1/1000$  غلظت این عنصر در مایعات خارج سلولی است لکن در اعمال بسیار مهمی دخالت دارد. از جمله ، انقباض عضلانی ، فعالیت های ترشحی ، متابولیسم گلیکوژن و تقسیم سلولی را میتوان نام برد. کلسیم سیتوزولی عمدتاً بصورت متصل به پروتئینها ، اسیدهای دی کربوکسیلیک و فسفولیپیدها است . ۹۰-۹۹٪ کلسیم داخل سلولی در میتوکندریها و شبکه های آندوپلاسمیک و سارکوپلاسمیک منتشر می باشد . تنظیم میزان کلسیم داخل سلولی بطور کلی و هر یک از ارگانلهای داخل سلولی بطور اختصاصی بکمک سیستم های انتقال کلسیم مستقر در غشاء سلولی و غشاء ارگانلها به نحو بسیار دقیقی صورت می پذیرد . عواملی مثل بعضی از هورمونها و یا بعضی از داروها اثرات فیزیولوژیک و یا فارماکولوژیک خود را از طریق تغییر در غلظت کلسیم یونیزه سلولی و یا اجزاء سلولی اعمال می نمایند . بعلاوه ، اتصال کلسیم با کالمودولین که یک پروتئین داخل سلولی است سبب تغییر در شکل فضائی پروتئین شده و نهایتاً در فعال و یا غیر فعال کردن بعضی از آنزیم های داخل سلولی دخالت می نماید .

**کلسیم خارج سلولی :**

کلسیم خارج سلولی در اعمال فیزیولوژیک متفاوتی دخالت دارد مثل تامین کلسیم لازم برای معدنی شدن استخوانها، تثبیت کلسیم داخل سلولی، مشارکت در پدیده انعقاد خون، تثبیت پتانسیل غشاء سلول، تاثیر بر نفوذ پذیری و تحرک پذیری غشاء. کاهش کلسیم یونیزه پلاسما موجب افزایش تحریک پذیری عصب و عضله و در موارد شدید منجر به بروز تتانی می گردد. بر عکس در هیپرکلسمی، سرعت فعالیت‌های رفلکسی دستگاه اعصاب مرکزی کند می گردد.

### کلسیم ذخیره در استخوان ها :

حضور مقادیر قابل توجه املاح کلسیم در بافت استخوانی سبب استحکام فوق العاده آنها شده و به برکت همین استحکام، استخوانها قادرند بعنوان محافظ اندام های داخلی و پایه استواری برای انقباضات عضلانی در انجام اعمال مکانیکی مهمی مثل ایستادن، جابجا شدن و حرکت دخالت نمایند. نقش دندانها در فرآیند آماده سازی غذا (جویدن) و همچنین جایگزینی مستحکم آنها در استخوان فک نیز در گرو تشکیل کریستال های فسفات کلسیم می باشد. افزایش قابل توجه کلسیم بافت استخوانی از سه ماهه سوم زندگی جنینی شروع و بتدریج ادامه پیدا می کند، بطوریکه در یک انسان سالم بیشترین دانسیته، C استخوانی بین سنین ۳۰-۲۰ سالگی مشاهده می گردد. پس از آن با سرعتی نه بیشتر از ۱-۲٪ در سال کاهش می یابد. لازم به تذکر است که علیرغم فراوانی کلسیم در بافت استخوانی تنها مقدار کمی از آن قابل برداشت (Exchangcable) می باشد که مخزن مهمی برای تامین کلسیم مایعات داخل و خارج سلولی محسوب میگردد. در صورت نیاز و به منظور تداوم انجام اعمال فیزیولوژیک کلسیم تنها ۵ گرم از کلسیم قابل برداشت استخوانها بسرعت می تواند بسیج و مورد بهره برداری قرار گیرد.

### کلسیم رژیم غذایی و جذب روده ای آن :

نیاز روزانه به کلسیم در حدود ۱۰۰۰ میلی گرم است که بیشتر از طریق مصرف شیر و فرآورده های لبنی تامین میگردد. اگرچه نیاز واقعی کمتر از میزان ذکر شده است لکن بایستی توجه داشت که به دلیل تشکیل املاح غیر محلول کلسیم، مقداری از کلسیم مصرفی از طریق مدفوع دفع می گردد. بر این اساس حضور فسفاتها، اکسالات و فیتات در رژیم غذایی سبب کاهش و حضور پروتئینها سبب افزایش جذب کلسیم از طریق دستگاه گوارش می گردد. تجربیات بعمل آمده نشان داده است که با کاهش میزان مصرف نسبت درصد جذب افزایش و نیاز فرد مرتفع می گردد. باتحقق تجربیات در این زمینه است که WHO میزان RDA این عنصر را بتدریج کاهش داده است، علیرغم شیوع استفاده از آردهای سیوس دار و اثرات آن در کاهش جذب کلسیم این کاهش RDA همچنان اعمال می گردد. چرا که به مرور زمان و استفاده از رژیم حاوی کلسیم کم، چنانچه ویتامین D کافی در اختیار باشد نسبت درصد جذب افزایش می یابد اما بایستی جیره مصرفی در حدی باشد که دفع اجباری ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم کلسیم از طریق مدفوع را علاوه بر نیازهای فرد تامین نماید.

مصرف روزانه ۸۰۰-۵۰۰ میلی گرم حتی کمتر از آن اگر چه نیاز یک مرد بالغ را تامین می نماید لکن در زنان و در دوران آبستنی این رقم به ۱۵۰۰ میلی گرم و در دوران شیر دهی به ۲۰۰۰ میلی گرم بایستی افزایش یابد. مصرف مقادیر زیاد املاح کلسیم برای جلوگیری و یا به تعویق انداختن بیماری پوکی استخوان (Osteoprosis) اگرچه امروزه بسیار متداول است، اما نتایج درمانی همچنان مورد سؤال می باشد. به نظر می رسد که مصرف کلسیم بیشتر در دوران کودکی و نوجوانی در جلوگیری از خطر بروز عارضه موثرتر است.

در حدود ۵٪ کلسیم رژیم غذایی بشکل غیر فعال جذب می گردد. در حالیکه برحسب شرایط بین ۲۰٪ تا ۷۰٪ بشکل فعال و عمدتاً تحت تاثیر  $1,25(OH)2D$  از طریق روده ها جذب می شود. نقش اسید معده در جذب کلسیم از دستگاه گوارش بسیار مهم است چرا که املاح کلسیم در محیط اسیدی، بیشتر بصورت یونیزه ولذا بیشتر قابل جذب می باشند.

بر همین اساس مکمل های مصرفی متداول برای تامین کلسیم را از املاحی مثل کربنات و یا سیترات کلسیم انتخاب می نمایند که به سهولت قابل یونیزه می باشند. جذب کلسیم در اختلالات پانکراس و کیسه صفرا می تواند بدلیل اتصال آن به اسید های چرب دچار اختلال گردد.

بطور کلی جذب کلسیم در ناحیه دئودونوم و ابتدای ژژنوم صورت می پذیرد. به نظر می رسد که کلسیم پس از ورود به سلولهای روده به پروتئین های خاص درون سلول، موسوم به Calbindin که تولید شان توسط  $1,25(OH)2D$  القاء می

گردد، متصل شده و مسیر داخل سلولی را بین شکل طی مینماید. خروج کلسیم از سلولها ی روده ای توسط پمپ های کلسیم مستقر در سطح قاعده ای جانبی این سلولهای صورت می پذیرد.

### ذخائر کلسیم بدن :

بطوریکه قبلاً هم ذکر شده، در حدود ۱-۱/۵ کیلوگرم کلسیم بصورت کریستالهای موسوم به هیدروکسی آپاتیت در استخوان های یک مرد بالغ یافت می شود. تبدلات یونی بین کریستالهای سطحی با مایع بین سلولی همجوار مرتباً انجام می پذیرد. ورود ویا خروج یونها در استخوانها بشکل تبدلات ساده یونی نمی تواند نقش عمده ای در تنظیم کلسیم پلازما ویا تعادل کلسیم بدن ایفا نماید حتی اگر این تبدلات تا حدود ۲۰۰۰ میلی گرم در روز افزایش یابد. تنها زمانیکه سلولهای استخوانی (استئوبلاستها و استئوکلاست ها) وارد عمل گردند اثرات کلسیم ذخیره استخوانی را در تنظیم تعادل کلسیم مایعات بدن میتوان مشاهده نمود. در شرایط عادی و در پدیده بازسازی (Remodeling) استخوانی در حدود ۳۰ میلی گرم کلسیم روزانه از استخوانها برداشت و به همان میزان کلسیم در استخوانها رسوب می نماید.

تبدلات غیر فعال یونی در کریستالهای سطحی تنها محدود به کلسیم نیست ولذا یونهای دیگر هم می توانند در این کریستالها جایگزین گردند. برای مثال استرونیوم میتواند جایگزین کلسیم شود و بر همین اساس است که سنجش استرونیوم رادیواکتیو استخوان را بعنوان یک مارکر برای تعیین آلودگیهای ناشی از انفجارهای اتمی مورد بهره برداری قرار میدهند. تجمع سرب در استخوانها و دندانها بدلیل آلودگیهای محیط زیست خصوصاً بدلیل مصرف بنزین حاوی سرب را میتوان بعنوان مثال دیگری از این تبادل یونی ذکر کرد.

فلورید با جابجائی با عوامل هیدروکسیل کریستالهای هیدروکسی آپاتیت، ترکیبی بنام فلئور آپاتیت (Fluorapatite) را تولید می کند که بدلیل حلالیت بسیار کمتر از هیدروکسی آپاتیت نقش مهمی در استحکام دندانها و استخوانها ایفا می نماید. لازم به ذکر است که جایگزینی فلورید در کریستالهای هیدروکسی آپاتیت با سهولت بیشتری در مرحله تشکیل استخوانها انجام می پذیرد.

### خروج کلسیم از بدن :

روزانه مقدار قابل توجهی کلسیم همراه با ترشحات گوارشی و جدا شدن سلولهای مخاطی دستگاه گوارش وارد این سیستم می گردد که قسمتی از آن باز جذب و بقیه همراه با کلسیم های غذایی جذب نشده از طریق مدفوع دفع می گردد. میزان دفع کلسیم همراه با مدفوع تابع عوامل متعددی از جمله میزان مصرف و عوامل مداخله گر در جذب این عنصر می باشد. بطور کلی در شرایط پایدار روزانه حدود ۵۰۰ میلی گرم کلسیم از طریق مدفوع دفع می گردد.

علی رغم محدودیت بدن در کنترل جذب کلسیم از دستگاه گوارش، بدن توانائی زیادی در کنترل خروج این عنصر از طریق ادرار و تحت تاثیر هورمونها را داراست. روزانه حدود ۸-۱۰ گرم کلسیم از سد گلوامرولی عبور کرده وارد لومن توبولها می گردد. از این مقدار تنها ۳-۲٪ همراه با ادرار از بدن دفع و بقیه در طول توبولها باز جذب می گردد. قسمت اعظم (۶۵٪) کلسیم فیلترای گلوامرولی در ناحیه پروگزیمال و برونش غیر فعال و در ارتباط با باز جذب  $NaCl$  باز جذب می گردد. در قسمت ضخیم شاخه صعودی قوس هنله حدود ۲۰٪ کلسیم فیلترای گلوامرولی با دخالت پروتئینی موسوم به Paracellin-1 که تولید آن تحت تاثیر کلسیم و منیزیم پلاسمائی است باز جذب میگردد. ۱۰٪ باقی مانده در قسمت دیستال و با پدیده فعال باز جذب میشود. پروتئینی موسوم به Calbindin-D28k عاملی است که کلسیم جذب شده را در طول این سلولها نقل و انتقال میدهد و از غشاء قاعده ای جانبی به کمک پمپ کلسیم و تبادلگر  $Na^+ / Ca^{2+}$  بطور فعال از سلول خارج می گردد. PTH بطور مستقیم ویا غیر مستقیم در تمامی این مراحل دخالت می نماید. در شرایط پایدار و با یک رژیم متعادل غذایی روزانه حداقل ۳۰۰-۱۵۰ میلی گرم کلسیم از طریق ادرار دفع می گردد. رژیم های غذایی حاوی کلسیم زیاد خصوصاً در استفاده کنندگان از مکمل ها چنانچه روزانه بیشتر از ۴ گرم کلسیم مصرف نمایند، علی رغم کاهش نسبت درصد جذب فعال گوارشی، بدلیل عدم کنترل جذب غیر فعال می توانند دچار هیپر کلسمی و هیپر کلسیوری شوند. ضمناً خطر بروز سنگهای ادراری هم در این گونه افراد افزایش می یابد.

### کنترل تعادل کلسیم :

حساسیت فوق العاده زیاد انسان به تغییرات غلظت کلسیم مایعات خارج سلولی ایجاب می نماید که غلظت این عنصر در دامنه محدودی تثبیت گردد. دو هورمون PTH و  $1,25(OH)_2D$  در هومو ستاز کلسیم نقش اصلی را ایفا می نمایند. دو عامل دیگر یعنی کلسی تونین و پروتئین مشابه هورمون پاراتیروئید PTH rp (PTH related Protein) نیز در این پدیده دخالت دارند.

### هورمون پارا تیروئید : PTH

سلولهای پاراتیروئید بر حسب شرایط، بروش های متعددی قادرند که PTH مورد نیاز بدن را تامین نمایند. برای مثال، با بروز هیپو کلسمی به فاصله کوتاهی (چند دقیقه) PTH از پیش ساخته شده و موجود در سلولها ترشح می شود. چنانچه هیپو کلسمی ادامه پیدا کند، با القاء تولید mRNA هورمون (در فاصله زمانی چند ساعته) و نهایتاً تولید و ترشح PTH مشکل مرتفع میگردد. در فاصله زمانی طولانی تر مثلاً چند روز، با افزایش تعداد سلولها و حجم غدد پاراتیروئید، PTH بیشتری تولید و ترشح می گردد.

### بیوسنتز PTH

PTH پپتیدی متشکل از ۸۴ آمینو اسید با وزن ملکولی ۹/۵ KDa است که ابتدا به صورت پره - پرو هورمون متشکل از ۱۱۵ آمینواسید در سلولهای غدد پاراتیروئید تولید می گردد. ژن آن بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد. پره - پرو هورمون پس از تولید در ریبوزومها، در مسیر عبور از شبکه آندوپلاسمی ۲۵ آمینو اسید از انتهای آمین خود را از دست می دهد و به پرو - PTH تبدیل میگردد. در دستگاه گلژی، ۶ آمینواسید دیگر هم از همان انتهای آمین برداشت می شود و بدین ترتیب PTH بالغ تولید میگردد. مراحل تبدیل پره - پرو - هورمون به هورمون بالغ در روند آماده سازی و ترشح هورمون از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. مطالعات به عمل آمده در یک خانواده که موتاسیون در ژن PTH آنان در ناحیه پره - پرو بوده، نشان داده است که این افراد در نقل و انتقال داخل سلولی و همچنین ترشح PTH دچار مشکل بوده و دچار هیپوپاراتیروئیدیسم می باشند.

سرنوشت نهائی PTH بالغ در سلولهای پاراتیروئید در یکی از سه مسیر، ۱- ترشح به بیرون از سلول، ۲- ذخیره در داخل سلول، و بالاخره ۳- تخریب داخل سلولی مشخص می گردد. فعالیت کامل بیولوژیک این هورمون در ثلث سر آمین آن (PTH 1-34) نهفته است و آمینواسیدهای ۳۴-۲۵ در اتصال هورمون به گیرنده های مربوطه دخالت دارند. مطالعات انجام شده با انواع سنتتیک قطعات موسوم به انتهای آمین نشان داده است که قطعه کوچک (PTH1-11) قادر است که رسپتورها را فعال نماید.

### کنترل ساخت و متابولیسم PTH

تولید PTH و پیش سازهای آن در سلولهای غدد پاراتیروئید تحت کنترل عوامل مختلفی است، مهمترین عامل غلظت کلسیم در ECF است که به نظر می رسد در مراحل رونویسی ژن و پایداری mRNA تولیدی دخالت می نماید.

کلسیم ECF چنانچه در حد نرمال باشد قویاً از بیان ژن PTH ممانعت بعمل می آورد. برعکس هیپو کلسمی بفاصله چند ساعت نسخه برداری از ژن را افزایش می دهد. عامل دیگر  $1,25(OH)_2D$  است که با اتصال به مناطق خاصی در ژن PTH، رو نویسی آن را مهار و نهایتاً ترشح PTH را مهار می نمایند. بر همین اساس است که از ویتامین D و یا آنالگهای متابولیتهای آن در درمان هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیوی استفاده می شود.

تجربیات انجام شده نشان میدهد که روند تخریب داخل سلولی هورمون و پیش سازهای آن هم در ارتباط با غلظت کلسیم است. در حالت عادی مقدار قابل توجهی از هورمون تولیدی سلول، مسیر تخریب را طی می نماید در حالی که در هیپو کلسمی، مقدار بیشتری از پرو ویتامین تولیدی به PTH بالغ تبدیل و سپس ترشح می گردد. آنزیم های پروتولیتیک مختلف مثل کاتپسین B و D که در تجزیه ملکول PTH دخالت می نمایند در سلولهای غدد پاراتیروئید شناسائی شده اند.

ملکول PTH تحت تاثیر کاتپسین B ابتدا بدوقطعه ، PTH 1-36 و PTH 37-84 شکسته می شود قطعه 1-PTH 36 طی مراحل به قطعات کوچکتر تبدیل و بدون اینکه وارد پلاسما گردد از بین می رود ، در حالیکه قطعه 37-84 PTH وارد پلاسما شده و بخش مهمی از PTH پلاسمائی را تشکیل می دهد . این قطعه فاقد هر گونه فعالیت بیولوژیک می باشد . سرنوشت PTH ترشح شده بداخل پلاسما هم تا حدودی شبیه به آنچه که فوقا اشاره شد می باشد . نیمه عمر هورمون در حدود ۱۰ دقیقه است و بسرعت توسط کبد (احتمالا توسط سلولهای کوپفر) و احتمالا کلیه ها به قطعات مربوطه شکسته می شود .

قطعه موسوم به سرآمین (PTH 1-36) به اجزاء کوچکتر تقسیم و نهایتا توسط کلیه از بدن دفع می گردد . قطعه موسوم به سرکربوکسی (PTH 37-84) مدت طولانی تری در پلاسما باقی می ماند ، کاتابولیسم هورمون در جریان خون پدیده ای است که تحت کنترل کلسیم پلاسما و هر عامل دیگری نیست و با روند خاص خود ادامه می یابد . از مجموع مطالب ذکر شده چنین می توان نتیجه گیری کرد که ، PTH موجود در پلاسما از نظر ساختمانی یک حالت هتروژن دارد بدین معنی که قسمت اعظم آن از قطعات غیر فعال موسوم به سر کربوکسی تشکیل شده است . که ناشی از تخریب PTH در غدد پاراتیروئید و یا تخریب PTH بالغ در پلاسما می باشد . با ابداع و بکارگیری روش موسوم به آنتی بادی دابل (Double-antibody assay) تصور می شد که مشکلات اندازه گیری PTH مرتفع و توانایی اندازه گیری PTH بالغ (PTH 1-84) را پیدا کرده اند . لکن گزارشاتی مبنی بر حضور نوعی از PTH (PTH 7-84) در پلاسما که اثر تداخلی در این روش دارد این تصور مخدوش شده است . امروزه بیشتر سعی می شود تا به تکنیک های جدید اندازه گیری PTH مبنی بر دخالت ایی توپ های انتهای آمین ملکول دست یابند .

### کنترل ترشح PTH :

مهمترین عامل کنترل ترشح PTH از غدد پاراتیروئید ، غلظت کلسیم یونیزه مایعات خارج سلولی است . در شرایط پایدار غلظت پلاسمائی PTH در حدود  $50 - 10 \text{ pg/ml}$  است و چنانچه غلظت کلسیم یونیزه پلاسما به کمتر از  $1/2 \text{ mmol/l}$  یا  $4/8 \text{ mg/dl}$  کاهش یابد ، غدد پاراتیروئید تحریک شده و مقدار بیشتری هورمون ترشح می نمایند . با افزایش غلظت کلسیم یونیزه پلاسما ، بتدریج ترشح PTH کاهش می یابد ، چنانچه غلظت کلسیم یونیزه پلاسما به  $3 \text{ mmol/l}$  یا  $12 \text{ mg/dl}$  برسد تقریبا ترشح PTH قطع می گردد . در سطح سلولهای پاراتیروئید حساسه های (sensors) کلسیم متصل به پروتئین G وجود دارد . چنانچه کلسیم به ناحیه خارجی این حساسه های متصل گردد از طریق فعال شدن فسفولیپاز C ، تولید اینوزیتول تری فسفات ، افزایش کلسیم یونیزه داخل سلولی ، ترشح PTH مهار می گردد این رسپتورها در سلولهای C تیروئید (ترشح کننده کلسی تونین) ، مغز و کلیه نیز وجود دارند . سه عامل دیگر یعنی منیزیم ، ویتامین D و فسفات هم بر ترشح PTH تاثیر دارند . تغییرات غلظت منیزیم پلاسما اثراتی مشابه تغییرات کلسیم پلاسما بر ترشح PTH دارد . مورد استثنا ، هیپومنیزیمی مزمن شدید در افراد الکلیک است که با کاهش ترشح PTH همراه می باشد ، لازم به ذکر است که اثرات غلظت منیزیم بر کنترل ترشح PTH زمانی بروز می نماید که تغییرات بسیار شدید باشد . تغییرات کم و یا در حد متوسط اثر چندانی بر ترشح PTH ندارد . فرم فعال ویتامین D, 1,25(OH)2D از تولید و ترشح PTH جلوگیری می نماید . بر عکس ، افزایش میزان فسفاتهای پلاسمائی سبب کاهش کلسیم یونیزه پلاسما و در نتیجه تحریک پاراتیروئید و ترشح بیشتر PTH می گردد . ممکن است که افزایش فسفاتها از طریق ممانعت در هیدروکسیلاسیون ویتامین D نیز در تولید PTH بیشتر دخالت نماید .

### اثرات بیولوژیک PTH

در شرایط پایدار ، هورمون PTH با تنظیم غیر مستقیم جذب روده ای کلسیم و ممانعت از دفع این عنصر از طریق کلیه ها بر متابولیسم کلسیم دخالت می نماید . در شرایط خاص ، زمانیکه غلظت کلسیم پلاسما کاهش یابد ، هورمون با تاثیر بر سلولهای استخوانی و بسیج کلسیم ذخیره در استخوانها برای تثبیت غلظت کلسیم پلاسما اقدام می نماید .



سه نوع رسپتور برای PTH در سلولهای هدف شناسائی شده اند. متداولترین آنها PTH 1R و یا PTH / PTHrp رسپتور است که از گروه رسپتورهای متصل به پروتئین  $G - (PGCR_s)$  است این پروتئین متشکل از ۵۰۰ آمینو اسید است و بهر دو هورمون PTH rp و PTH بطور یکسان پاسخ می دهد. قسمت خارج سلولی رسپتور مخصوص اتصال به هورمون است، قسمت داخل سلولی آن پس از فعال شدن رسپتور وسیله هورمون به پروتئین G- متصل شده و پیام را به عوامل داخل سلولی از طریق پیامبرهای ثانویه منتقل می نماید.

از خصوصیات PTH 1R این است که با بیش از یک نوع پروتئین G- و مسیر پروتئین کینازی مرتبط می باشد. همین مسئله اثرات متفاوت هورمون در بافتهای مختلف را تا اندازه ای توجیه می کند. تحریک پروتئین کینازهای A, C و کانالهای کلسیم مسئول پاره ای از پاسخ های بافتی به هورمون می باشد. این پاسخ ها شامل مهار انتقال فسفات و بیکربنات، افزایش انتقال کلسیم و فعال کردن آنزیم  $1 - \alpha$  - هیدروکسیلاز در کلیه ها است. با فعال کردن معاوضه  $Na^+ / Ca^{2+}$  در قسمت دیستال و تقویت جایجائی درون سلولی کانالهای کلسیم از پیش ساخته شده به سمت غشاء اپیکال این سلولها، باز جذب کلسیم افزایش می یابد. پدیده های بیوشیمیائی دیگری که منجر به کاهش هم انتقالی فسفات وابسته به سدیم در سطح اپیکال سلولهای توبولی توسط PTH صورت می پذیرد و در نتیجه از جذب فسفاتها در کلیه ممانعت بعمل می آورد.

در استخوان، باعث افزایش تولید کلاژن، افزایش فعالیت آنزیم های آلكالین - فسفاتاز، اورنیتین دکربوکسیلاز، سیترات دکربوکسیلاز و گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز می گردد. بعلاوه تولید DNA، پروتئین ها و فسفولیپیدها و نقل و انتقال فسفات و کلسیم نیز افزایش می یابد. در مجموع اثرات بیوشیمیائی هورمون را میتوان شرکت در باز سازی استخوان و دخالت در هوموستاز کلسیم خلاصه نمود. PTH 2R، در مغز، پانکراس و چند بافت دیگر شناسائی شده است و تنها به PTH حساس است امروزه مشخص شده است که یک پپتید ۳۹ آمینواسیدی موسوم به TIP-39

(Tubular Infundibular Peptide) که از هیپوتالاموس ترشح می گردد می تواند نیز به این رسپتور متصل گردد. در واقع سومین نوع رسپتور PTH است که قطعات موسوم به سرکربوسی به آن متصل می شوند. قطعاتی از ملکول PTH که به تفاوت تعدادی از آمینو اسیدهای انتهائی آمین خود را از دست داده اند در صورت اتصال به CPTH-R قادرند اثرات بیولوژیک PTH بالغ و یا قطعه موسوم به سرآمین (PTH1-34) را مهار نمایند.

در مجموع اثرات PTH را می توان چنین خلاصه نمود. در کلیه ها PTH سبب افزایش باز جذب کلسیم در ناحیه دیستال، جلوگیری از باز جذب فسفاتها در ناحیه پروگزیمال و تحریک واکنش تبدیل  $25(OH)D$  به  $1,25(OH)2D$ . کاهش شدید و طولانی مدت کلسیم پلاسما و یا چنانچه PTH بعنوان دارو مصرف شود، با تحریک استئوبلاستها و آزاد سازی عوامل محرک استئوکلاستها، پدیده تخریب استخوان را تشدید و کلسیم و فسفاتهای حاصل وارد مایعات خارج سلولی میگردد. ورود فسفاتها به مایعات خارج سلولی سبب هیپرفسفاتمی موقتی میگردد چرا که هورمون به طور هم زمان دفع ادراری فسفاتها را تشدید می نماید.

اثرات همزمان PTH بر کلیه ها و استخوانها بطور مستقیم و بر روده ها به طور غیر مستقیم سبب افزایش کلسیم تام و کلسیم یونیزه و کاهش فسفاتهای پلاسمایی میگردد. دفع ادراری کلسیم و فسفاتها هر دو افزایش می یابد. افزایش دفع ادراری کلسیم علیرغم افزایش باز جذب توبولی آن را چنین می توان خلاصه نمود. بدلیل افزایش کلسیم خون میزان کلسیم ارائه شده به سلولهای توبولی بیشتر از توان باز جذب آنها است و به همین دلیل مقداری از کلسیم هم از طریق ادرار دفع میگردد. در شرایط عادی، با افزایش کلسیم پلاسما و از طریق یک کنترل پس از نورد منفی، ترشح PTH کاهش و یا قطع شده و بدین ترتیب هوموستاز کلسیم برقرار می گردد.

### پروتئین مشابه پاراتورمون:

این پروتئین در واقع یک فاکتور پاراکرین محسوب می گردد. سلولهای متفاوتی مثل مغز، پانکراس، قلب، ریه، پلاستنا، سلولهای آندوتلیال و ماهیچه های صاف قادرند آنرا تولید نمایند. در غدد پستانی به مقدار فراوان تولید و بداخل شیر ترشح می گردد. در شیر گاو و شیر انسان، اگر چه نقش فیزیولوژیک آن مشخص نیست لکن به مقدار قابل توجهی وجود دارد.

PTH rp و PTH اگر چه دو ترکیب مجزا هستند و توسط ژنهای متفاوتی تولید می گردند اما در نحوه عمل و از نظر ساختمانی تا اندازه ای شبیه اند .

ساختمان ژن PTH rp در مقایسه با ژن PTH پیچیده تر است و تعداد آگزون های بیشتری دارد . PTH rp را بصورت پروتئین های مشکل از ۱۳۹،۱۴۱،۱۷۳ آمینو اسید شناسائی کرده اند . علاوه بر این انواع دیگری که حاصل تغییرات ملکولی پس از تولید می باشد هم گزارش شده است . خصوصیات بیولوژیکی انواع PTH rp و همچنین حضور آنها در پلاسما مسائلی است که تحت بررسی می باشد . بعنوان یک فاکتور پاراکرین ، بطور کلی تولید ، عمل فیزیولوژیک و تخریب ملکولی آن بطور محلی صورت می پذیرد .

بر اساس مطالعات انجام شده ، این ترکیب در جنین حیوانات در انتقال کلسیم از جفت دخالت دارد اما در فرم بالغ آنها نقش قابل توجهی در متابولیسم کلسیم ایفا نمی نماید . در بعضی از بدخیمی ها خصوصا در بدخیمی های با منشاء سلولهای پوششی بدلیل افزایش تولید سبب هیپرکلسمی می گردد . به نظر می رسد که بیشترین اثرات فیزیولوژیک PTH rp در سیر تکاملی و تشکیل استخوانهای جنینی است مطالعات بعمل آمده در موش نشان داده است که فقدان ژن PTH rp بصورت هموزیگوت و یا اختلال در ژن گیرنده PTH باعث بروز تغییر فرم های اسکلتی کشنده می شود .

## ویتامین D

### شیمی و سنتز :

از نقطه نظر ساختمان شیمیایی ویتامین D و متابولیتها آن عضو گروه سکواستروئیدها (Secosteroides) هستند و بدو گروه کلی کلسیفرول و آرگو کلسیفرول تقسیم میگردند. سکواستروئیدها، گروهی از استروئیدها هستند که یکی از حلقه های ساختمانی آنها شکسته شده .

کلی کلسیفرول: ویتامین  $D_3$  - پیش ساز ویتامین  $D_3$  ترکیبی است بنام  $D_3$ -دهیدروکلسترول که در پوست یافت می شود و تحت تاثیر قسمتی از طیف نور خورشید (UVB = 290-315nm) و طی دو پدیده شیمیایی ، Photolysis و Thermal isomerization به ویتامین  $D_3$  تبدیل میگردد . کلی کلسیفرول پس از تولید در پوست به جریان خون منتقل وبا پروتئین اختصاصی بنام (ViT.- D Binding Protein) DBP که یک  $\alpha$ -گلوبولین است ودر کبد تولید می شود متصل شده و نقل وانتقال مییابد . عواملی مثل ، سن ، فصل ، موقعیت جغرافیائی و شدت پیگمانتاسیون پوست در میزان تولید ویتامین  $D_3$  دخالت دارند .

ارگو کلسیفرول: ویتامین  $D_2$  - از Irridation ارگوسترول که عمدتا در قارچها وجود دارد تولید میگردد تنها تفاوت ویتامین  $D_2$  با ویتامین  $D_3$  وجود یک باند مضاعف بین کربن های ۲۳ و ۲۲ و حضور یک گروه متیل روی کربن شماره ۲۴ آن می باشد. تغییرات شیمیایی بعدی که منجر به تولید فرم فعال ویتامین D میگردد برای هر دو ترکیب  $D_2$  و  $D_3$  یکسان است و لذا در اغلب نوشتجات پزشکی با حذف اعداد، ترکیبات واسطه ای و نهائی را تنها با حرف D نشان میدهند .

غذاهای حاوی ویتامین D شامل روغن کبد ماهی ، زرده تخم مرغ ، جگر ، کره و تا اندازه ای شیر می باشد . قبل از متداول شدن تکنیک غنی سازی موادغذائی از ویتامین D ، بیشتر ویتامین D مورد نیاز از آنچه که در پوست تولید می شد تامین می گردید. چنانچه تماس با نور خورشید کافی باشد نیازی به دریافت این ترکیب از طریق مواد غذائی نیست و بهمین دلیل قرار دادن این ترکیب در گروه ویتامین ها مورد سؤال می باشد .

با تغییر در شیوه زندگی و تماس کمتر با نور خورشید امروزه ضرورت دارد که حداقل مقداری از نیاز به این ویتامین از غذاها تامین گردد . بهمین منظور بعضی از مواد غذائی خصوصا شیر را با این ویتامین غنی می سازند. گروه های در معرض خطر کمبود این ویتامین را بیشترنوزادانی که با شیر مادر تغذیه میشوند ، افراد مسن و بالاخره افرادی که از رژیم غذائی گیاهی استفاده می کنند(حتی شیرو تخم مرغ را استفاده نمیکنند) تشکیل میدهند . میزان نیاز روزانه (RDA) به این ویتامین معادل  $10^{ug} = 400^{iu}$  می باشد .

### متابولیسم ویتامین D :

هر دو ترکیب، ویتامین  $D_2$  و  $D_3$  ابتدا به  $25(OH)D$  و پس به  $1,25(OH)_2D$  متابولیزه میگردند

اولین مرحله هیدروکسیلاسیون در کبد و تحت تاثیر آنزیم میکروزومی میتوکندریایی موسوم به ویتامین  $D-25$  - هیدروکسیلاز انجام می پذیرد. محدودیتی برای انجام این واکنش وجود ندارد و تمامی محصول حاصله وارد خون شده و عمدتاً (۸۸٪) بشکل متصل به  $DBG$  و بقیه بصورت متصل به آلبومین پلاسمائی انتقال می یابد. فرم آزاد این ترکیب در پلاسما بسیار ناچیز (۰.۳٪) است. نیمه عمر  $25(OH)D$  در حدود ۲-۳ هفته می باشد و از نظر مقداری، بیش از هر ترکیب دیگر ویتامین  $D$  در پلاسما یافت می شود. ( $10 - 50 \frac{ng}{ml}$ ) و فاقد هر گونه فعالیت بیولوژیکی است. در سندرم نفروتیک بدلیل دفع شدید پروتئین ها و در نتیجه دفع  $DBG$  نیمه عمر  $25(OH)D$  شدیداً کاهش می یابد. در مسمومیت با ویتامین  $D$ ، این ترکیب با  $1,25(OH)_2D$  برای اتصال به  $DBG$  رقابت میکند. در نتیجه میزان  $1,25(OH)_2D$  آزاد افزایش می یابد. بعلاوه در مقادیر بالای  $25(OH)D$  می تواند به رسپتورهای ویتامین  $D$  متصل و باعث تحریک آنها شود. دومین مرحله هیدروکسیلاسیون در کلیه و تحت تاثیر آنزیم میتوکندریائی  $1-25(OH)D$  هیدروکسیلاز صورت می پذیرد. این آنزیم یک سیتوکروم  $P450$  میتوکندریائی است که برای فعالیت خود نیاز به اکسیژن ملکولی و  $NADPH$  دارد. در شرایط عادی کلیه ها (سلولهای ناحیه پروگزیمال توبولها) تنها بافت تولید کننده  $1,25(OH)_2D$  می باشند اما در حاملگی جفت هم تا حدودی در این امر دخالت می نماید.

### تنظیم متابولیسم ویتامین D

بر خلاف تولید  $25(OH)D$  در کبد که بطور خود بخودی انجام می پذیرد، تولید و در نتیجه میزان پلاسمائی  $1,25(OH)_2D$  شدیداً کنترل می گردد.  $PTH$  و غلظت فسفاتها در پلاسما دو عامل مهم کنترل کننده آن می باشند.  $PTH$ ، با القاء آنزیم  $1-\alpha$  - هیدروکسیلاز تولید آن را افزایش و فسفاتها بر عکس سبب مهار تولید آن می گردند. کاهش کلسیم پلاسما، بطور غیر مستقیم و از طریق افزایش میزان  $PTH$  تولید  $1,25(OH)_2D$  را تقویت می نمایند. بعلاوه این ترکیب از طریق مکانیزیم پس نورد منفی تولید خودش را کنترل می نماید.

لازم به تذکر است که در کلیه و سایر بافتها آنزیم ویتامین  $D-24$  - هیدروکسیلاز وجود دارد که می تواند  $25(OH)D$  را به ترکیب غیر فعال  $24,25(OH)_2D$  تبدیل نماید. این ترکیب به نوبه خود بعنوان سوبسترای آنزیم  $1-\alpha$  هیدروکسیلاز وارد عمل شده و تبدیل به ترکیب غیر فعال  $1,24,25(OH)_3D$  می گردد. در واقع تولید این ترکیبات زمانی افزایش می یابد که نیاز بدن به  $1,25(OH)_2D$  کاملاً مرتفع شده باشد. در این شرایط  $1,25(OH)_2D$  آنزیم  $1-\alpha$  هیدروکسیلاز را مهار و آنزیم  $24$  - هیدروکسیلاز را فعال می نماید.

هورمونهای دیگری هم در بیوستت  $1,25(OH)_2D$  دخالت می نمایند. برای مثال پرولاکتین سبب افزایش و تیروکسین سبب مهار هیدروکسیلاسیون می گردند. هورمونهای کلسی تونین، استروژن و هورمون رشد سبب افزایش غلظت پلاسمائی  $1,25(OH)_2D$  می گردند.

### اثرات بیولوژیکی $1,25(OH)_2D$

رسپتور  $1,25(OH)_2D$  از گروه بزرگ گیرنده های استروئیدی است. هورمون پس از عبور از غشاء سلول هدف با رسپتور خاص خود، کمپلکس هورمون - رسپتور را تشکیل می دهد. کمپلکس تشکیل شده بر روی ناحیه خاصی از ملکول DNA متصل می گردد و با تغییر فعالیت ژن، تولید پروتئین های خاصی را در سلول افزایش می دهد. دو پروتئین،  $Calbindin-D28k$ ،  $Calbindin-D9k$  بترتیب در انتروسیت ها و سلولهای ناحیه دیستال شناسائی شده اند که تولید آنها توسط  $1,25(OH)_2D$  القاء می گردد. پروتئین های یاد شده نقل و انتقال کلسیم در داخل سلولهای یاد شده را تسهیل می نمایند.

بعلاوه مشخص شده است که  $1,25(OH)_2D$  در سلولهای روده ای تولید پروتئین های دیگر مثل آلکانل فسفاتاز  $Ca^{2+} - ATP_{ase}$  ، کالمودولین ، آکتین و **Brush border - associated binding protein** را نیز افزایش می دهد . با توجه به انتشار وسیع رسپتورهای  $1,25(OH)_2D$  در بسیاری از بافتها به نظر می رسد که وجوهی از فعالیتهای بیولوژیکی هورمون هنوز شناخته نشده است . مهمترین بافتهای هدف برای این هورمون عبارتند از :

روده : در شرایط عادی ، هورمون با افزایش جذب کلسیم خصوصاً از ناحیه دئودنوم باعث تثبیت کلسیم پلاسمائی می گردد. همچنین در نواحی ژژنوم و ایلئوم جذب فسفاتها را نیز افزایش می دهد . افزایش غلظت پلاسمائی یونهای کلسیم و فسفات زمینه را برای رسوب آنها در بافت استخوانی فراهم می نماید . در شرایط عادی این فعالیت هورمون بر اثرات مستقیم آن بر استخوان ها (تخریب استخوان) افزونی دارد .

استخوان:  $1,25(OH)_2D$  در استئوبلاست ها سبب بیان ژن های دو پروتئین استئوکلکسین و استئوپونتین شده در نتیجه تولید آنها را افزایش می دهد . بر عکس تولید کلاژن تیپ I ، را مهار می نماید . بعلاوه با القاء لیگاند .

**RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor KB)** در این سلولها ، تمایز پیش سازهای استئوکلاست هارا افزایش و نهایتاً با افزایش فعالیت استئوکلاست ها باعث تخریب استخوان و بسیج کلسیم و فسفر ذخیره شده در آن میگردد . بنظر می رسد که این فعالیت ویتامین D تنها در شرایط خاص مثلاً با مقادیر داروئی صورت پذیرد .

غدد پاراتیروئید : گزار شاتی مبنی بر اثرات مستقیم  $1,25(OH)_2D$  در ممانعت از تولید m RNA و ترشح PTH وجود دارد. بر همین اساس است که در درمان هیپرپاراتیروئیدسم ناشی از نارسائی های پیشرفته کلیوی از  $1,25(OH)_2D$  بعنوان دارو استفاده می شود .

کلیه : براساس بعضی از شواهد ( بطوریکه قبلاً نیز اشاره شد ) ، این هورمون باز جذب کلسیم و فسفاتها را در توبولهای کلیوی افزایش میدهد . گزارشات ضد و نقیضی در این مورد وجود دارد . بطور کلی این فعالیت هورمون از قدرت چندان بر خوردار نیست و مکانیزم آن هم تا کنون بدرستی روشن نشده است .

## کلسی تونین Calcitonin

### ساختمان

یک پپتید متشکل از ۳۲ آمینو اسید است که در سلولهای پارافولیکولر (سلولهای C) تیروئید و بدو بصورت پره- پره- کلسی تونین تولید می گردد . در انسان تیروئید مهمترین منبع تولید و ترشح کلسی تونین محسوب میگردد .

در گونه های مختلف جانوری ردیف اسیدهای آمینه این هورمون نسبتاً متفاوت است . کلسی تونین بدست آمده از ماهی آزاد که مصرف داروئی هم دارد بین ۱۰۰-۱۰ برابر کلسی تونین مهره داران قدرت کاهش کلسیم پلاسما را دارا می باشد . برای کلسی تونین دو ژن  $\alpha$  و  $\beta$  شناسائی شده است . کنترل رونویسی این ژنها نسبتاً پیچیده است . از رونویسی ژن  $\alpha$  دو نوع mRNA تولید می گردد . یکی از این دو پس از ترجمه ، پروتئین پیش ساز کلسی تونین را تولید می کند و دیگری

ترکیب دیگری موسوم به **CGRP (Calcitonin - gene - related protein)** را . رونویسی ژن  $\beta$  (ژن CGRP-2) ، منجر به تولید کلسی تونین نمی گردد اما ترجمه mRNA تولیدی از آن در سیستم اعصاب مرکزی سبب تولید CGRP می گردد . اثرات متفاوت فیزیولوژیک مثل نقش تکوینی در سیستم اعصاب مرکزی ، اثرات قلبی عروقی و همچنین در انتقال ایمپالس های مربوط به چشائی به CGRP نسبت داده شده است ، بنظر می رسد که CGRP به همراه ماده - P (Substance P) می تواند سبب وازودیلاتاسیون عروقی گردد .

اگر چه کلسی تونین در بعضی از پستانداران بعنوان یک آنتاگونیست PTH عمل می نماید . لکن اهمیت فیزیولوژیک آن در انسان حداقل در هوموستاز کلسیم نسبتاً محدود می باشد . ارزش کلینیکی این ترکیب امروزه بیشتر در

استفاده از آن بعنوان یک تومور مارکر در بررسی مدولاری کارسینومای تیروئید و همچنین بعنوان یک داروی کمکی در درمان هیپرکلسمی شدید و بیماری استخوانی پاژه (Paget) خلاصه می گردد .

ترشح کلسی تونین زمانی آغاز می گردد که غلظت کلسیم پلاسمائی به بیشتر از  $9/5 \text{ mg/dl}$  افزایش یابد . بتدریج با افزایش میزان کلسیم پلاسمای ترشح کلسی تونین نیز بطور خطی افزایش می یابد . برخلاف بسیاری از پارامترهای موثر بر فعالیت استئوکلاست ها ، این هورمون بطور مستقیم بر روی استئوکلاست ها اثر می کند . کلسی تونین با کاهش تعداد استئوکلاست ها سبب کاهش تخریب استخوانی میگردد . علاوه با اثر بر رسپتورهای مخصوص خود در سلولهای دیستال توبولهای کلیوی از باز جذب کلسیم ممانعت بعمل می آورد . بطوریکه فوقا نیز اشاره شده ، اثرات این هورمون در هوموستاز کلسیم در شرایط پایدار مورد سؤال می باشد . برخی از پژوهشگران از آن بعنوان عامل حمایتی از استخوان های مادران در دوران آبستنی نام برده اند . گیرنده های کلسی تونین با ساختمانی مشابه به گیرنده PTH / PTHrP علاوه بر سلولهای یاد شده (استئوکلاستها و دیستال کلیوی) در بافتهای دیگر مثل مغز ، دستگاه گوارش و دستگاه ایمنی نیز شناسائی شده اند . به نظر میرسد که کلسی تونین بطور مستقیم بر سلولهای ناحیه هیپوتالاموس و ساختمانهای وابسته اثر کرده و دارای خاصیت ضد درد می باشد . یکی دیگر از فعالیتهای فیزیولوژیک نسبت داده به کلسی تونین این است که این هورمون در موقع صرف غذا و در ادامه به موقع جذب مواد غذائی از روده ، در پاسخ به ترشح هورمونهای گوارشی (گاسترین - سکرترین ، CCK و ...) ترشح می گردد و از نوسانات شدید غلظت کلسیم پلاسمائی ممانعت بعمل می آورد . سطح پلاسمائی کلسی تونین در مردان در مقایسه با زنان بیشتر است و این مسئله ایست که بعضی از محققین سعی داشته اند شیوع بیشتر بیماری پوکی استخوان را در زنان بر این اساس توجیه نمایند . اما نتایج تحقیقات گزارش شده نشان داده است که تجویز کلسی تونین اثرات درمانی قابل توجهی را در این بیماران به همراه نداشته است .

## فسفر : phosphorus

فسفر از نقطه نظر مقداری و هم از نظر تنوع فعالیت های فیزیولوژیک جدول ۱ ، یکی از عناصر مهم بدن محسوب می گردد .

جدول ۱: اعمال مهم فیزیولوژیک فسفر

<ul style="list-style-type: none"> <li>• شرکت در ساختمان کریستالهای هیدروکسی آپاتیت و ایجاد استحکام استخوانها</li> <li>• شرکت در ساختمان ATP و سایر ترکیبات پر انرژی و توانمند ساختن سلول در انجام اعمال فیزیولوژیک خود</li> <li>• شرکت در ساختمان فسفولیپیدها ، فسفوپروتئین S و اسیدهای نوکلئیک و بعبارت دیگر شرکت در ساختمان سلولها و اجزاء آن</li> <li>• دخالت در پدیده رونویسی ژنها و نهایتا رشد و تکثیر سلولی</li> <li>• تنظیم متابولیسم واسطه ای چربیها ، قندها و پروتئین ها</li> <li>• شرکت در ساختمان نوکلئوتیدهای حلقوی و NADH که خود در تنظیم سیستم های آنزیمی متفاوتی دخالت دارند .</li> <li>• شرکت در ساختمان 2,3 DPG و لذا تغییر توانمندی هموگلوبین در نقل و انتقال اکسیژن</li> <li>• شرکت در ساختمان cAMP و <math>IP_3</math> و ایفای نقش پیامبر داخل سلولی</li> <li>• تنظیم فعالیت آنزیمها از طریق فسفریله و ده فسفریله کردن آنها</li> </ul>
---

این عنصر به دو فرم فسفاتهای آلی و معدنی تقریبا در تمامی قسمت های بدن منتشر می باشد . در یک فرد بالغ تقریبا ۶۰۰ گرم فسفر وجود دارد که حدودا ۸۵٪ آن در استخوانها و بقیه در سایر قسمت ها خصوصا بافتهای نرم پراکنده می باشد جدول..... قسمت قابل توجهی از فسفر موجود در بافتهای نرم بصورت ترکیبات آلی مثل اسیدهای نوکلئیک ، فسفولیپیدها ، فسفوپروتئین

ها ، ترکیبات فسفردار پر انرژی (ATP و کراتین فسفات) و ..... و در مقایسه به مقدار بسیار کمتر بصورت اصلاح معدنی در اینگونه بافتها یافت می شود . در کارهای روزمره و در بررسی بیماران ، بیشتر فسفاتهای معدنی پلاسما اندازه گیری می شود که در شرایط عادی در یک فرد بالغ برابر  $2/5-4/5 \text{ mg/dl}$  می باشد . بنظر می رسد که میزان فسفاتهای معدنی مایعات داخل سلولی هم کم و بیش در همین حد باشد در حالیکه غلظت فسفاتهای آلی داخل سلولی به مراتب بیشتر از پلاسما می باشد . سطح پلاسمائی فسفر تابع عوامل متعددی است بطوریکه این عوامل قادرند نوساناتی تا حد ۵۰٪ در این پارامتر بوجود آورند . صرف غذا و یا تزریق محلول دکستروز باعث کاهش شدید فسفاتهای پلاسمائی می گردند (فسفریله شدن گلوکز و ورود به فضای داخل سلولی) . ریتم فیزیولوژیک (Circadian rhythm) نیز عامل مهمی در این امر است بطوریکه غلظت فسفاتهای پلاسمائی در فاصله زمانی ۷-۱۰ صبح به پائین ترین سطح نزول می نماید . با توجه به همین مسائل است که توصیه می شود برای ارزیابی صحیح تر نتایج آزمایشگاهی ، اندازه گیری فسفر در حالت ناشتا در صبح انجام پذیرد . میزان فسفر پلاسما بر حسب سن نیز تغییر می کند . در دوران کودکی و همچنین در خانمها بعد از یائسگی بطور مقایسه ای میزان آن بیشتر از افراد دیگر می باشد .

فسفر به مقدار قابل توجهی در مواد غذایی مصرفی مثل گوشت ، سبزیجات ، مواد لبنی و تخم مرغ یافت می گردد . بدلیل همین پراکندگی است که در کلینیک موارد ناشی از کمبود این عنصر را بصورت نادر مشاهده می نمائیم . جذب فسفر عمدتاً در دئودنوم و ژژنوم و با پدیده های غیر فعال و هم انتقالی فعال صورت می پذیرد . در حضور ویتامین D کافی ۸۵-۹۵٪ و در عدم حضور ویتامین D در حدود ۶۵٪ فسفر مصرفی از طریق روده ها جذب می گردد . اگر چه عوامل متعددی می توانند در جذب فسفر دخالت نمایند لکن با یک رژیم متعادل غذایی و در شرایط پایدار حدود ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی گرم روزانه از طریق روده ها جذب می گردد . جذب فسفر در حضور مقادیر زیاد املاح کلسیم و همچنین Sevelamer hydrochloride (Renagel) مهار می گردد که روش متداول برای کنترل هیپرفسفاتمی در بیماران کلیوی محسوب می گردد . اگر چه انت اسیدهای حاوی هیدروکسید آلومینیوم هم همین کار را می کنند لکن بدلیل خطر مسمومیت با آلومینیوم مورد استفاده قرار نمی گیرد . هیپوفسفاتمی عامل مهمی در تولید  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  در کلیه ها است که این ترکیب خود نقش بسیار مهمی در افزایش جذب فسفر از طریق روده ها ایفا می نماید .

بطور کلی ، علیرغم ارتباط بسیار نزدیک متابولیسم دو عنصر کلسیم و فسفر ، بطور مقایسه ای متابولیسم کلسیم بیشتر تحت کنترل می باشد تا متابولیسم فسفر . کنترل متابولیسم فسفر بیشتر از طریق کلیه ها صورت می پذیرد و در شرایط پایدار ، روزانه در حدود ۴-۶ گرم فسفات از سد گلوامرولی عبور می کند که مقدار بسیار زیادی از آن دوباره باز جذب می گردد . قسمت پروگزیمال و با استفاده از پدیده هم انتقالی  $\text{Nai}^+ / \text{po}_4^{2-}$  بیشترین سهم را در این امر (۹۰٪) دارد . PTH با مهار این پدیده از باز جذب فسفاتها جلوگیری می نماید و در واقع مهمترین عامل هورمونی کنترل فسفاتها است . FGF23 ، نیز قویاً از باز جذب فسفر ممانعت بعمل می آورد . بر خلاف PTH ، این ترکیب قادر است از تشکیل  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  جلوگیری نماید و لذا در جذب روده ای فسفر هم می تواند اختلال ایجاد نماید . با توجه به جذب نسبتاً آزاد فسفر از روده ها ، میزان دفع ادراری بستگی به رژیم غذایی و مقدار فسفر مصرفی شخص دارد و در دامنه بسیار وسیعی (۱۴۰۰-۵۰۰ میلی گرم در روز) تغییر می نماید . عوامل متعددی بر باز جذب کلیوی فسفاتها موثرند که در راهنمای مطالعه مربوطه مفصلاً مورد بحث قرار گرفته است .

# فصل ۷

## فیزیولوژی



**اهداف**

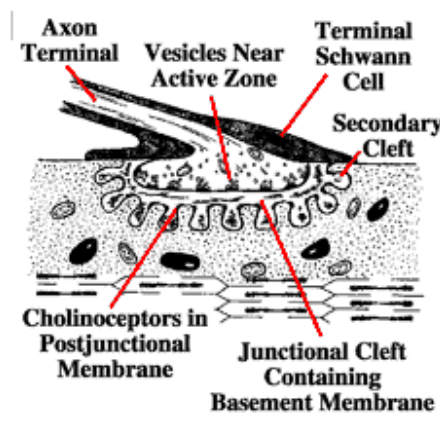
در مبحث عضله اسکلتی با ساختمان، نحوه عملکرد (Function) عضله اسکلتی آشنا شدید. در اینجا مجدداً مروری مختصر بر ویژگیهای عضله اسکلتی می شود و سپس در این مبحث: ۱- می بایستی با استفاده از تئوری لیز خوردن فیلامنت بتوانید ارتباط بین طول - تانسین را در عضله اسکلتی تشریح نمایید. ۲- بایستی وقایع کلیدی که در کولینج تحریک انقباض عضله اسکلتی رخ می دهد را شناسائی نمایید. ۳- فازهای انقباضی ایزومتریک و ایزوتونیک را تعیین و توضیح دهید که چگونه در خلال این فازها تانسین ایجاد می شود. ۴- باید ارتباط بین نیرو - سرعت را در عضله اسکلتی تفسیر نمایید. ۵- باید ارتباط بین طول - تانسین را از نظر فیزیکی - شیمیایی تفسیر نمایید.

**اتصال عصب - عضله (Neuromuscular Junction)**

سیستم اعصاب مرکزی پتانسیل عملی را تولید می کند که به منظور تحریک عضله اسکلتی به سمت نورونهای حرکتی نخاع انتشار می یابد. فیبرهای عصبی انشعابات فراوانی می یابند و پتانسیل عمل نیز در هر یک از این انشعابات عصبی انتشار می یابد و هر انشعاب فیبر عضلانی اسکلتی را تحریک می کند. در سطح میکروسکوپی، هر شاخه نورونی پایانه آکسونی دارد که بر روی فیبر عضلانی اسکلتی خاتمه می یابد. پتانسیل عمل زمانی که به پایانه آکسونی می رسد موجب رهائش ترانسمیتر از وزیکولهای سیناپسی به داخل فضای سیناپسی بین پایانه آکسونی و فیبر عضلانی موسوم به شکاف سیناپسی می شود. در شکاف سیناپسی، استیل کولین به گیرنده های خود بر روی غشا فیبر عضلانی متصل می شود و باعث باز شدن کانالهای یونی وابسته به لیگاند (یعنی استیل کولین) می شود. آنگاه یون سدیم از طریق این کانالهای یونی وارد سلول فیبر عضلانی میشود و موجب آغاز پتانسیل عمل در فیبر عضلانی خواهد شد. پتانسیل عمل در سراسر فیبر عضلانی انتشار می یابد. هر چه فیبر عصبی انشعابات بیشتری داشته باشد فیبرهای عضلانی اسکلتی بیشتری تحریک خواهد شد. انتشار پتانسیل عمل در سراسر کل عضله نهایتاً موجب انقباض عضله خواهد شد (برای جزئیات بیشتر به درسنامه مقدمات علوم پایه، فیزیولوژی مراجعه نمایید).

**فیزیولوژی انتقال عصبی - عضلانی The Physiology of neuromuscular transmission**

فیبرهای اعصاب حرکتی زمانیکه به فیبرهای عضلانی می رسند غلاف میلینی خود را از دست می دهند و هر انشعاب انتهایی در فرورفتگی شکاف اتصالی فیبرهای عضلانی قرار می گیرد و تشکیل اتصال عصب - عضله را می دهند. (شکل 1).



شکل 1: شمای اتصال عصب - عضله (Neuromuscular Junction)

**مکانیسم انتقال عصبی - عضلانی رهائش استیل کولین**

استیل کولین در پایانه آکسوپلاسم از کولین و استیل کوآنزیم A تحت تاثیر کولین - A ترانسفراز سنتز می شود (به مقدمات علوم پایه به بخش بیوشیمی مراجعه شود).



استیل کولین در وزیکولهای سیناپسی توسط سیستم انتقالی واسطه شده توسط حامل اختصاصی ذخیره شود. ۸۰ درصد استیل کولین در این وزیکولها ذخیره می شود و ۲۰ درصد مابقی به صورت محلول در آکسوپلاسم است. این وزیکولها در اجسام سلولی نورونهای حرکتی نخاع و یا ساقه مغزی سنتز می شوند و از طریق میکروتوبولها به پایانه های عصبی انتقال می یابند. در پایانه های عصبی به طور مکرر تخلیه و سپس مجدداً پر می شوند. در حدود نیم میلیون وزیکول در آکسوپلاسم هر پایانه عصبی وجود دارد و در نزدیکی نواحی ضخیم شده غشا آکسونال پایانه عصبی موسوم به مناطق فعال تجمع یافته اند. چهار راه برای رهایش Ach وجود دارد:

- ۱- نشست مداوم
- ۲- رهایش خودبخودی کوانتال (بسته ای) که منجر به دپلاریزاسیونهای زودگذر کوچک با دامنه ای حدود ۰/۵ میلی ولت می شود که موجب بروز پتانسیل های صفحه انتهایی مینیاتوری (miniature end plate = mepp) با فرکانس حدود ۲ هرتز می گردد. این پتانسیل های صفحه انتهایی مینیاتوری کوچکتر از آن هستند که موجب بروز انقباض عضلات گردند. عملکرد و نقش mepp هنوز مشخص نیست.
- ۳- نوع دیگر رهایش که کوانتال است با مرتبط با ایمپالس عصبی نیست و وقتی رخ می دهد که رهایش کوانتال وابسته به یون طبیعی آسیب می بیند مثلاً در حضور سم بوتولینوم (botulinum toxin).
- ۴- ایمپالس عصبی رهایش کوانتال بسیار بزرگ استیل کولین را باعث می شود (حدود ۳۰۰ کوانتا (بسته Ach) که منجر به دپلاریزاسیون غشا پس سیناپسی یا پس اتصالی (Post-Junctional) می گردد. این باعث ایجاد یک epp با دامنه بزرگ شده و موجب آغاز مزدوج شدن تحریک و انقباض متعاقب تحریک عضلانی می گردد.

### رهایش Ach

کانالهای سدیمی در بخش پایانه آکسونها وجود دارند یعنی ناحیه ای که درست بعد از پایان میلینه شدن فیبر عصبی وجود دارد. کانالهای سدیمی و پتاسیمی در بخش انتهایی پایانه عصبی یعنی جایی که رهایش نوروترانسمیتر صورت می گیرد حضور دارند. پتانسیل عمل عصبی موجب یک جریان رو به داخل سدیمی در غشا پیش سیناپسی می شود. این امر موجب بروز یک مدار جریان موضعی در غشا پایانه می شود که باعث دپلاریزاسیون بخش انتهایی عصب به صورت انتشار الکتروتونیک (کاهش) می گردد. و متعاقباً جریان  $K^+$  رو به خارج از طریق غشا انتهایی آکسون موجب رپلاریزاسیون پایانه می گردد. دپلاریزاسیون غشاهای انتهایی موجب باز شدن کانالهای کلسمی وابسته به ولتاژ و بروز جریان رو به داخل کلسمی می گردد. خروج  $K^+$  به مراتب بیشتر از جریان رو به داخل طبیعی کلسمی است در نتیجه جریان خالص رو به خارج است و غشا را رپلاریزه نموده و باعث بسته شدن کانالهای کلسمی می گردد. کلسمی که به داخل آکسوپلاسم انتشار می یابد برای رهایش Ach ضروری است. با روندی که با دخالت کلسمی کالمودولین صورت میگیرد رهایش هماهنگ کوانتاها (بسته های) بزرگی از استیل کولین به داخل شکاف ایجاد می شود (برای جزئیات بیشتر به درسنامه مقدمات علوم پایه، فیزیولوژی مراجعه نمایید).

### نقش Ach رها شده

گیرنده های استیل کولینی یا کولینورسپتورها در غشا پس سیناپس یا پس اتصالی (Post-Junctional) صفحه انتهایی عضلانی وجود دارند و ماهیتاً نیکوتینیک هستند. این گیرنده های کولینی نیکوتینی به اسکلت سلولی چین خوردگیهای اتصالی به صورت دستجاتی متصل شده اند به طوریکه هر صفحه انتهایی دارای میلیونها گیرنده است. این گیرنده، منفذ مرکزی دارد و زمانیکه در وضعیت باز قرار دارد به صورت یک کانال یونی عمل می کند ملکولهای استیل کولین رها شده در پاسخ به ایمپالسهای عصبی به ناحیه مشخصی از گیرنده ها متصل می شوند و باعث تغییر فرم فضایی گیرنده می شوند. این تغییر فرم موجب باز شدن کانال یونی وابسته به گیرنده می شود و باعث ایجاد یک جریان رو به داخل یونی (عمدتاً سدیمی) می گردد. بسیاری از این پالسهای جریانی روی هم جمع شده و باعث بروز جریان صفحه انتهایی می شوند (endplate). epc current = epc غشا صفحه انتهایی را دپلاریزه می کند و باعث ایجاد پتانسیل صفحه انتهایی می گردد (epp). وقتی epp به آستانه مورد نظر برای شلیک پتانسیل عمل می رسد، پتانسیل عمل آغاز و منتشر می شود. این پتانسیل عمل در سراسر

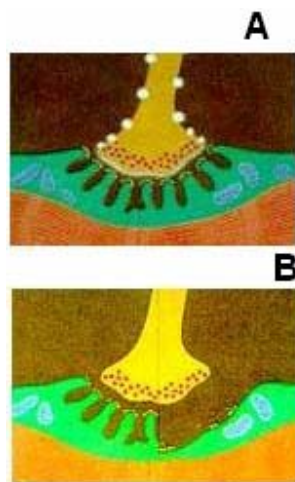
سارکولما انتشار می یابد و از طریق لوله های عرضی باعث تحریک مکانیسم انقباض می شود (به مبحث انقباض عضلانی فیزیولوژی مقدمات مراجعه شود). بنابراین رهایش استیل کولین باعث بروز یک روند تقویتی می شود که موجب انقباض عضلانی می گردد.

### حذف استیل کولین رها شده

استیل کولین رها شده به سرعت شکسته (هیدرولیز) شده و به فرم غیرفعال استات و کولین تبدیل می شود. این عمل توسط آنزیمی موسوم به استیل کولین استراز صورت می گیرد.

### - ناهنجاریهای اتصال عصبی عضلانی :

1- **Myasthenia Gravis** : میاستنی گراویس ناهنجاری است که در آن ارتباط بین عصب و عضله در محل اتصال عصبی - عضلانی مختل می شود. به طور طبیعی وقتی ایمپالسها به پایانه عصبی انتشار می یابند، پایانه عصبی مواد میانجی عصبی موسوم به Ach را آزاد می کنند که از طریق اتصال عصب عضلانی کوتاهی انتشار می یابد و موجب فعال شدن (تحریک) انقباض عضلانی می گردد. در میاستنی گراویس، گیرنده های استیل کولین در سطح عضلانی از بین رفته اند یا توسط آنتی بادیهای تبدیل شده اند به طوری که اجازه واکنش طبیعی لیگاند (یعنی استیل کولین) با گیرنده داده نمی شود (شکل 2).



### زیرنویس شکل 2

**A** مدل طبیعی اتصال عصبی - عضلانی. پتانسیل عمل عصبی به سمت پایانه عصبی انتشار یافته و موجب رهایش Ach می شود.  
**B** مقایسه مدل طبیعی اتصال عصبی عضلانی در سمت چپ و در راست اتصال عصبی عضلانی میاستنی.

**سندرم - ایتون لامبرت (Eaton-Lambert Syndrome)**. این سندرم نوعی دیگر از ناهنجاریهای اتصال عصب عضلانی است. سیستم ایمنی بیمار، آنتی بادی را علیه کانالهای کلسیمی در پایانه عصبی اتصال عصب - عضلانی تولید می کند، با تغییر عملکرد کانالهای کلسیمی، میزان کافی استیل کولین آزاد نمی شود و بیمار ضعف و خستگی شدید عضلانی را نشان می دهد. علیرغم تفاوتی که در مکانیسم بیماری وجود دارد، علائم سندرم ایتون لامبرت تا حدودی شبیه به میاستنی گراویس است با این تفاوت که در ایتون لامبرت عضلات چشم درگیر نیستند و عضلات پروکسیمال عمدتاً درگیرند.

**نیروی استراحت.** وقتی که عضلات در حال استراحت هستند، کاملاً شل نمی باشند. این میزان از انقباض در عضلاتی که نه تحریک و نه تحت کشش قرار دارند، تون عضلانی (Muscle Tone) یا نیروی استراحتی (Resting Tension) نامیده میشود. از آنجائیکه تارهای عضله اسکلتی، به جز در برخی شرایط پاتولوژیک، بدون یک تحریک (پتانسیل عمل واقعی) که تارها را تحریک کنند منقبض نمی شوند، این باور وجود دارد که تون عضله اسکلتی کاملاً ناشی از پیامهای عصبی است که از نخاع می آیند. قسمتی از اینها توسط ایمپالسهای انتقالی از مغز به نرونهای حرکتی واقع در شاخ قدامی و بخشی هم ناشی از پیامهای منشأ گرفته از دوکهای عضلانی (Muscle Spindles) در همان عضله می باشد. این دوکها در حقیقت همان گیرنده های حسی در قوس رفلکس زانو هستند. دوکهای عضلانی اساساً در همه عضلات اسکلتی وجود دارند تا مغز با اطلاعات رله شده طول عضلات را درک کند. آنها تقریباً به طور مداوم پیامهایی را در نخاع به نرون های حرکتی همان عضله می فرستند و تحریکات عصبی مورد نیاز برای تون عضلانی را فراهم می آورند. قطع ریشه های خلفی، باعث کاهش تون عضلانی می شود، به حدی که عضله به طور کامل شامل می گردد.

وقتی که عصب حرکتی یک عضله تحریک شود، در فیبرهای عضلانی پتانسیل عمل و متعاقباً بر هم کنش لغزشی بین فیلامنتها ظاهر می شود. این لغزش نیرویی را تولید می کند و عضله کوتاه می شود. در صورتی که ما بکوشیم تا عضله بازویمان یک اتومبیل را حرکت دهد، غیرقابل باور است که عضلات در برابر چنین باری قادر به کوتاه شدن باشند. اگر نیرو به اندازه ای بزرگ باشد تا با بار (Load) برابری کند (یا بیشتر باشد) عضله کوتاه شده و آن بار را جابجا می کند. نیروی یک عضله فعال شده، نیروی کل (Total Tension) نامیده می شود. البته کل نیروی ایجاد شده در یک عضله از مجموع نیروهای فعال و غیرفعال تشکیل شده که می توان نیروی غیرفعال (Passive Tension) در یک عضله تحریک نشده را به وسیله کشش تجربه کرد. کشش در یک عضله اسکلتی که از بدن خارج شده نیرویی را در عضله به وجود می آورد که در مقابل کشش بیشتر مقابله می کند. از آنجا که این نیرو با مصرف انرژی همراه نبوده آن را نیروی غیرفعال می نامند. هر قدر طول عضله کشیده تر شود نیروی غیرفعال آن افزایش می یابد. اما اگر عضله تحریک و منقبض شود نیروی به وجود آمده، نیروی فعال (Active Tension) نامیده می شود. عوامل دیگری که در تعیین نیروی کل در عضله نقش دارند بافت پیوندی موجود در عضله است.

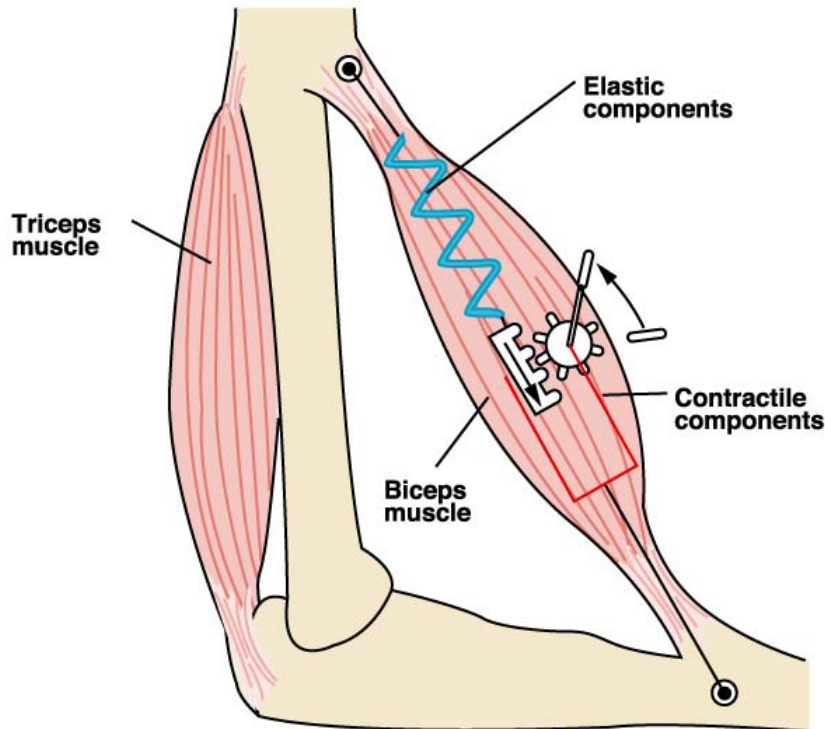
وقتی که عضله در طول استراحت طبیعی خودش باشد و سپس فعال شود، با حداکثر نیرو منقبض می شود. اگر عضله به حدی کشیده شود که دیگر هیچ همپوشانی بین فیلامنت ها وجود نداشته باشد نیروی فعال صفر می شود. چنانچه سارکومر کوتاه شود و فیلامنت اکتین با میوزین همپوشانی پیدا کند نیروی فعال در عضله به طور تدریجی، افزایش می یابد تا این که سارکومر به حدود  $2/2$  میکرومتر برسد. در این طول، که طول فیزیولوژیک سارکومر نیز هست، اکتین به مرکز فیلامنت میوزین نرسیده است. با کوتاهتر شدن سارکومر (۲ میکرومتر) فیلامنت های اکتین شروع به همپوشانی می کنند. چنانچه طول سارکومر از ۲ به  $1/65$  میکرومتر برسد، نیرو هم کاهش می یابد. بنابراین حداکثر نیرو وقتی ایجاد می شود که حداکثر پلهای بین اکتین و سرهای میوزین به وجود آید.

**تولید تانسینون:** پروتئین عضلانی فعال شده وارد سیکل تکراری پل عرضی شده که در طی آن عضله انرژی حاصل از شکستن ATP را برای کوتاه شدن و تولید تانسینون به کار می گیرد. انقباض عضلانی با افزایش تانسینون همراه است. تانسینون نیرویی است که توسط انقباض عضله به کار می رود و بار نیروی مورد نیاز برای حرکت شئی است. تانسینون و بار نیروی متضاد هم هستند. برای حرکت شئی تانسینون می بایستی بیشتر از بار باشد. در طول سیکل پل عرضی تانسینون افزایش می یابد.

### اساس مکانیکی:

فیلامنتهای نازک در مرکز سارکومر توسط چرخه مکرر پل عرضی کشیده می شوند هر بار پل عرضی متصل خم شده و تولید نیرویی می کند که خط Z را به سمت مرکز سارکولما می کشاند. نیروی تولید شده حاصل از خم شدن پل عرضی از طریق فیلامنت نازک به خط Z منتقل می شود. سپس از طریق سارکولما و تاندونهای عضلانی به استخوان منتقل می گردد (شکل 3).

(a) Schematic of the series elastic elements



شکل 3: عناصر سری ارتجاعی عضله: عضله دارای هر دو جزء انقباضی و ارتجاعی است. اجزا انقباضی عضله سارکومرها هستند و عناصر ارتجاعی تاندونها و سایر بافت‌های پیوندی اند.

### انقباض ایزومتریک :

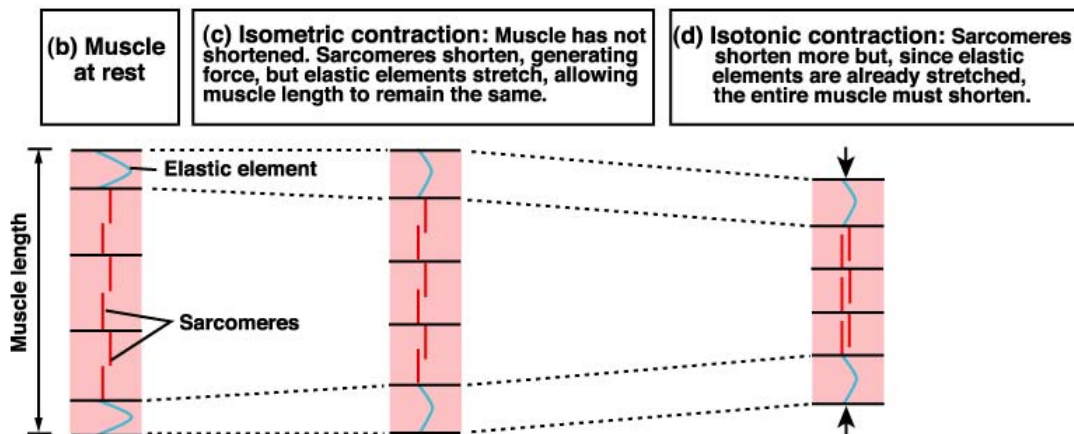
این انقباض زمانی رخ می‌دهد که انتهای عضلانی (یا استخوانها) در خلال انقباض حرکت نمی‌کنند. بنابراین طول عضله ثابت می‌ماند ولی تانسین تغییر می‌کند. غلظت  $Ca^{2+}$  داخل سلولی و نیروی تولید شده در خلال انقباض ایزومتریک در شکل 4 نشان داده شده است.

- انقباض وقتی رخ می‌دهد که کلسیم SR رها شده و به تروپونین باند شود و عضله زمانی شل می‌شود که  $Ca^{2+}$  مجدداً توسط پمپ کلسیمی به SR بازگردانده شود. طول مدت انقباض (twitch) طولانی تر از طول مدت ورود سریع و زودگذر کلسیم به سیتوزول است یعنی زمانی که در خلال آن غلظت کلسیم داخل سلول به بیش از حد استراحتی می‌رسد و سیکل پل عرضی رخ می‌دهد کوتاهتر است. زیرا برای مدتی پلهای عرضی بعد از خارج شدن کلسیم از SR به اکتین متصل باقی میمانند.

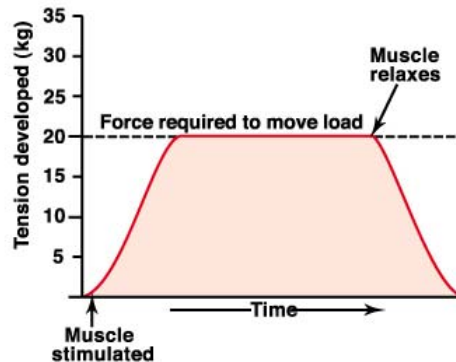
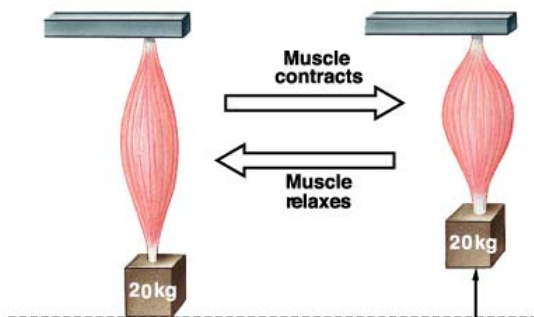
**افزایش نیرو در انقباض ایزومتریک :** سیستم کنترل حرکتی، نیروی انقباض عضلانی ایزومتریک را به دو طریق افزایش میدهد:

- ۱- افزایش تعداد آلفا-موتونورونهای فعال و ۲- افزایش فرکانس شلیک آلفا موتونورونها

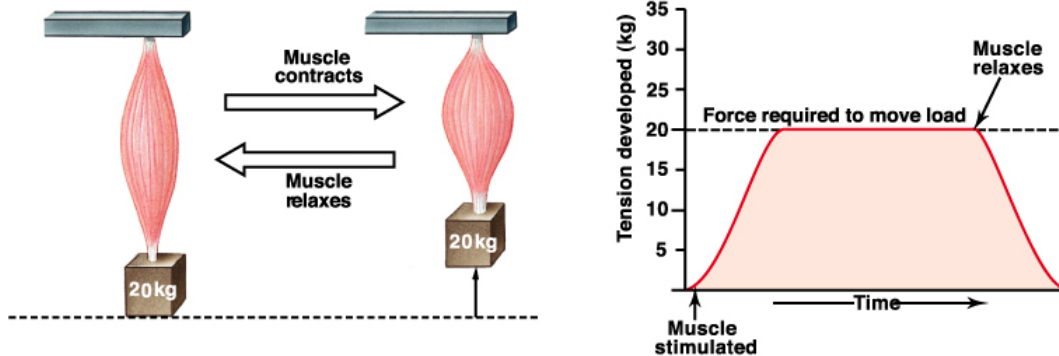
- افزایش تعداد  $\alpha$  موتونورونهای فعال: وقتی  $\alpha$  موتونورونها تحریک می شوند، تمام فیبر عضلانی که توسط فیبرهای عصبی مربوطه عصب دهی شده اند منقبض می شوند. بنابراین بسیج  $\alpha$  موتونورونهای بیشتر، تعداد فیبرهای عضلانی فعال را افزایش می دهد و در نتیجه نیروی انقباضی افزایش می یابد.
- افزایش فرکانس شلیک  $\alpha$  موتونورون: طول مدت  $\text{Ca}^{2+}$  transient (جریان رو به داخل زودگذر کلسیمی) و بنابراین نیروی انقباض ایزومتریک را می توان با افزایش فرکانس شلیک و فعالیت  $\alpha$  موتونورونها افزایش داد. زیرا در هر بار تحریک  $\text{Ca}^{2+}$  بیشتری از SR عضله رها می شود. بنابراین، در انقباض ایزومتریک عضله منقبض میشود ولی کوتاه نمی شود (شکل 4).



(a) Isotonic contraction



(a) Isotonic contraction



شکل 4: انواع انقباض:

(A) انقباض ایزومتریک: در انقباض ایزومتریک، عضله قادر به تولید تانسیون کافی برای حرکت و جابجایی بار نیست. عضله منقبض می شود ولی کوتاه نمی شود. بنابراین ایزومتریک است.  
 (B) انقباض ایزوتونیک در انقباض ایزوتونیک، عضله تانسیون کافی برای حرکت بار ایجاد می کند. وقتی تانسیون کافی ایجاد شود بار حرکت و عضله کوتاه می شود. در خلال حرکت بار تانسیون در عضله ثابت می ماند بنابراین انقباض ایزوتونیک است.

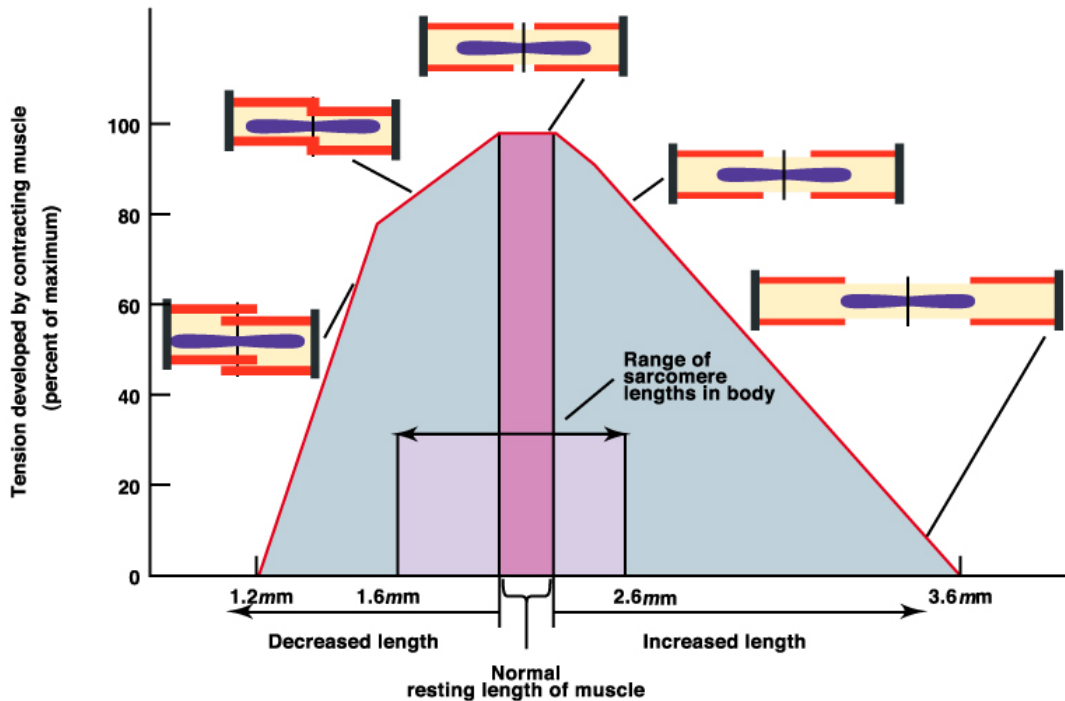
**انقباض ایزوتونیک:** این انقباض زمانی رخ می دهد که عضله کوتاه شود. بنابراین تانسیون ثابت می ماند و طول تغییر می کند. افزایش نیرو و تغییر در طول که در خلال انقباض ایزوتونیک رخ می دهد در شکل 5 نشان داده شده است. بخش اولیه انقباض ایزومتریک است، زمانیکه نیرو تولید شده در عضله برابر با باری است که به عضله وارد می شود زیرا عضله تنها شروع به کوتاه شدن می کند وزنی را که عضله در خلال انقباض ایزوتونیک بلند می کند، *afterload* نامیده می شود. بعضی از فاکتورها در خلال انقباض ایزوتونیک ثابت می ماند. وقتی عضله کوتاه می شود، نیرو برابر با *afterload* می شود بنابراین انقباض موسوم به ایزوتونیک است زیرا نیرو در خلال انقباض ثابت می ماند. سرعت کوتاه شدن نیز ثابت می ماند. در خلال انقباض ایزوتونیک، ویژگیهای انقباض با دامنه و بزرگی *afterload* تغییر می یابد. افزایش *afterload* اثرات ذیل را می گذارد:

(۱) طول مدت بخش ایزومتریک انقباض افزایش می یابد زیرا برای انتقال نیروی مورد نیاز برای بلند کردن *afterload* بزرگتر

۲) اجزاء سری ارتجاعی (SEC) بایستی بیشتر کشیده شوند

۳) با افزایش afterload، سرعت کوتاه شدن کاهش می یابد. سرعت کاهش می یابد زیرا هر سیکل پل عرضی برای مدت بیشتری طول می کشد. ارتباط بین سرعت و afterload به ارتباط بار - سرعت نامیده می شود. این ارتباط یکی از خصوصیات مهم عضله محسوب می شود زیرا نشان می دهد که سرعت بالاتر کوتاه شدن وقتی تولید می شود که afterload وارده بر عضله صفر باشد. به عبارتی سرعت انقباض عضله به طور معکوس با بار عضله متناسب است و زمانی که عضله بدون بار منقبض می شود حداکثر سرعت انقباض به دست می آید. وقتی که بار برابر با اندازه حداکثر نیرویی باشد که عضله تولید می کند سرعت انقباض صفر می شود. این ارتباط بین سرعت انقباض با بار بیانگر این حقیقت است که نیروی بار بر روی عضله، مخالف نیرویی است که در عضله تولید شده است.

حداکثر سرعت انقباض در یک عضله با بار معین، در طول ۲/۲ میکرومتری سارکومر رخ می دهد (یعنی طول استراحت عضله) و اگر عضله کوتاهتر یا بلندتر باشد به سرعت کاهش می یابد (شکل 5).

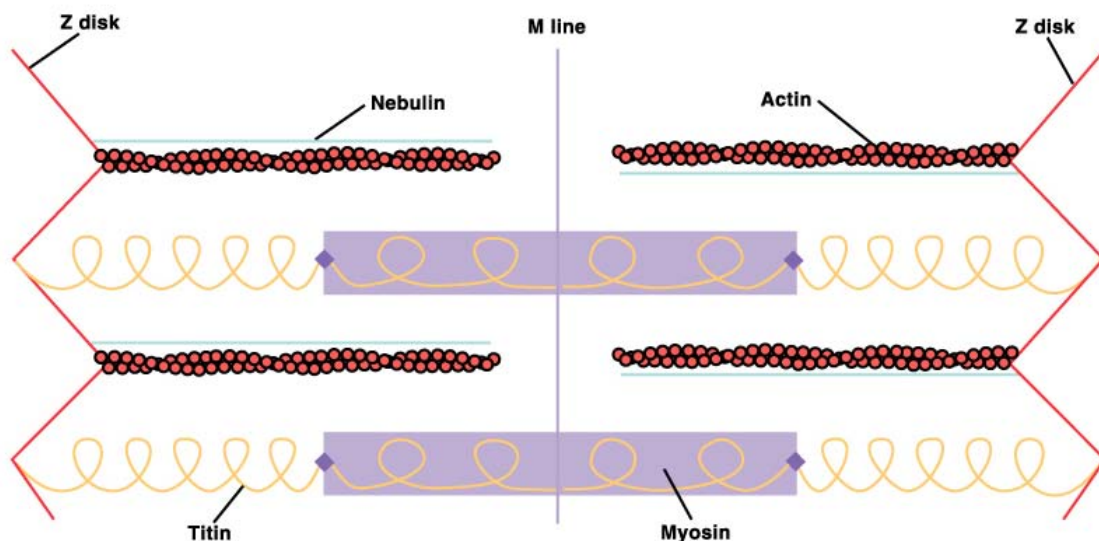


شکل 5: ارتباط بین طول تانسینون: گراف تانسینون تولید شده توسط عضله را با طول استراحتی آن قبل از شروع انقباض مقایسه می کند. اگر عضله با طول استراحتی کشیده شود، فیلامنتها در سارکومر با مشکل همپوشانی می یابند و نمی تواند تشکیل پلهای عرضی بسیاری را بدهد.

نیروی انقباض ایزوتونیک را می توان با تغییر طول اولیه فیبر عضلانی تغییر داد. همپوشانی فیلامنتهای نازک و ضخیم تعیین کننده تعداد پلهای عرضی است که در حین تحریک فیبر عضلانی به اکتین باند می شوند. در طول اولیه سارکومر (۲/۲ میکرومتر)، هر پل عرضی می تواند به ملکول اکتین بر روی فیلامنت نازک باند شود و ماکزیمم نیرو را تولید نماید. اگر عضله به ورای طول ۳/۵ میکرومتر کشیده شود هیچ همپوشانی بین فیلامنتهای نازک و ضخیم ایجاد نمی شود و بنابراین، اگر عضله تحریک شود نیروی عضلانی به وجود نمی آید. اگر سارکومر به طولی کمتر از ۲ میکرومتر کوتاهتر شود، فیلامنتهای نازک در دو سوی دیگر سارکومر با یکدیگر تداخل می کنند و نیروی انقباضی کمتر می شود. اگر سارکومر کوتاهتر از ۱/۵ میکرومتر شود، خط Z فیلامنتهای ضخیم را به هم نزدیک نموده و نیروی انقباضی تولید نمی شود.

## Preload:

نیروی بایستی به عضله وارد شده و عضله را به طولی ورای ۲ میکرومتر بکشاند این نیرو برای غلبه بر عناصر ارتجاعی موسوم به عناصر ارتجاعی موازی به کار میرود. یکی از این عناصر Titin است که فیلامنتهای ضخیم را به خط Z متصل می کند (شکل 6). همچنین وقتی که تارهای عضلانی در برابر یک وزنه منقبض می شوند، بخشهایی از عضله که منقبض نمی شوند (از جمله، تاندونها، نقاطی که تار عضلانی به تاندون متصل می شوند و نیز بازوهای لولایی پلهای عرضی) همزمان با افزایش نیرو تا حدودی کشیده میشوند. عضله می بایستی ۳ تا ۵٪ بیشتر کوتاه شود تا بتواند کشیدگی حاصل از عناصر ارتجاعی (Series Elastic Elements) را جبران نماید.





شکل 6: پروتئین های **Titin** و **Nebulihin**، فیلامنتهای انقباضی را در یک سارکومر تثبیت می کنند.

### مکانیک انقباض عضله

#### اثر شدت تحریک

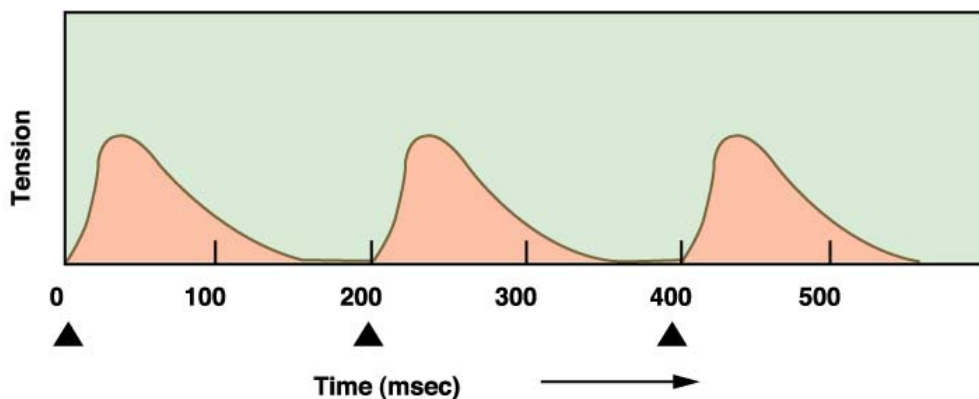
اگر یک تحریک الکتریکی واحد به عضله ای وارد شود چنانچه محرک به اندازه کافی (آستانه) بزرگ باشد. ایجاد یک انقباض یا twitch عضلانی واحد می کند. آستانه (Threshold) در واقع حداقل محرک مورد نیاز برای تولید یک انقباض عضلانی است. در اینجا زمان شل شدن (relaxation) طولانی تر از زمان انقباض خواهد بود. به نظر شما چرا؟ (تانسیون متناسب است با غلظت کلسیم داخل سلولی. برای پاسخ به مبحث عضله اسکلتی به درسنامه مقدمات علوم پایه مراجعه کنید).

(شکل a 7) با افزایش شدت تحریک، شدت انقباض تا حد ماکزیمم افزایش می یابد. با توجه به اینکه یک فیبر عضلانی، انقباض هم یا هیچ نشان می دهد، چگونه انقباضات مدرج (graded) در کل عضله ایجاد می شود؟ (شکل b 7)

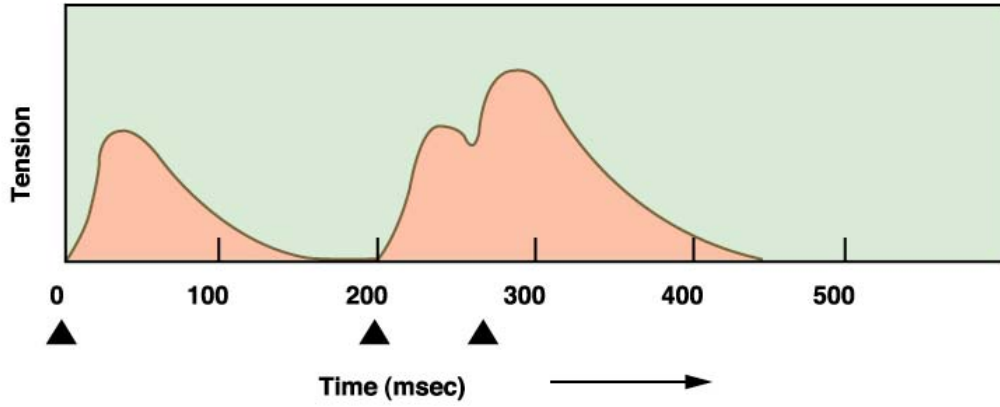
در صورتیکه تحریکهای الکتریکی با فرکانس پائینی به عضله وارد می شود، باعث ایجاد توئیجهای عضلانی مجزا می شود. با افزایش فرکانس، توئیجهای شروع به جمع شدن می کنند (شکل c 7) اگر فرکانس به اندازه کافی بالا باشد، توئیجها در یک فیبر عضلانی به هم جوش خورده و کفه نیرو ایجاد می کند. افزایش فرکانس ورای این حد، نیرو را افزایش نمی دهد و چون عضله به حداکثر پاسخ خود می رسد کفه کزاز (تتانوس) نامیده می شود (شکل d 7).

به خوبی روشن شده است که انقباضات قوی و طولانی موجب خستگی عضلانی (Fatigue) می شود. خستگی عضلانی تقریباً به نسبت مستقیم با میزان تخلیه گلیکوژن عضلانی افزایش می یابد. این امر ناشی از تجمع اسید لاکتیک و نیز هیپوگلیسمی در عضله است. بنابراین بخش اعظم خستگی می تواند ناشی از عدم توانایی فرآیندهای متابولیک و انقباضی تارهای عضلانی در تداوم تأمین چنین حجمی از انرژی می باشد. در تمرینات ورزشی سنگین، اسیدوز از یک طرف و شلیک مکرر پیامهای عصبی از گیرنده های موجود در عضله از سوی دیگر، در ایجاد خستگی نقش دارد.

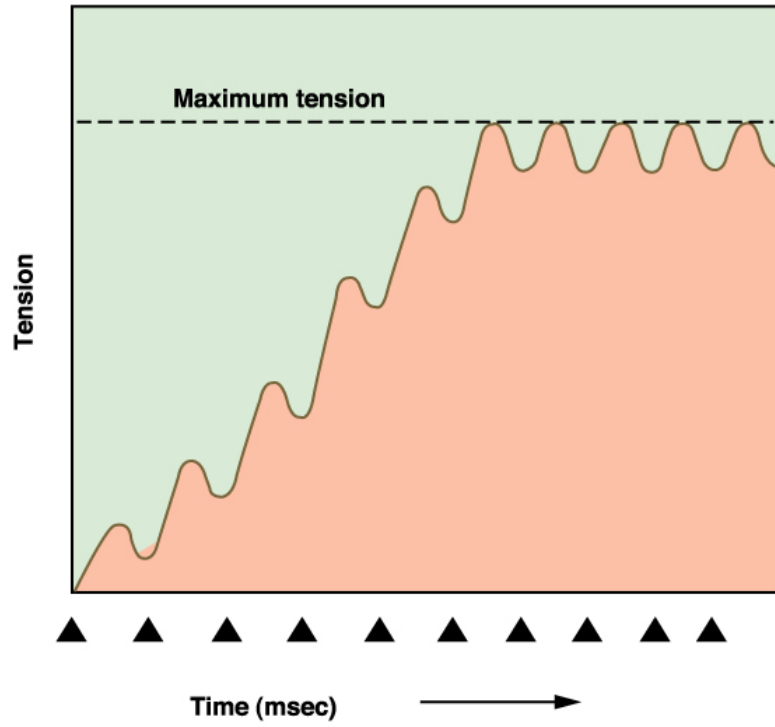
(a) Single twitches



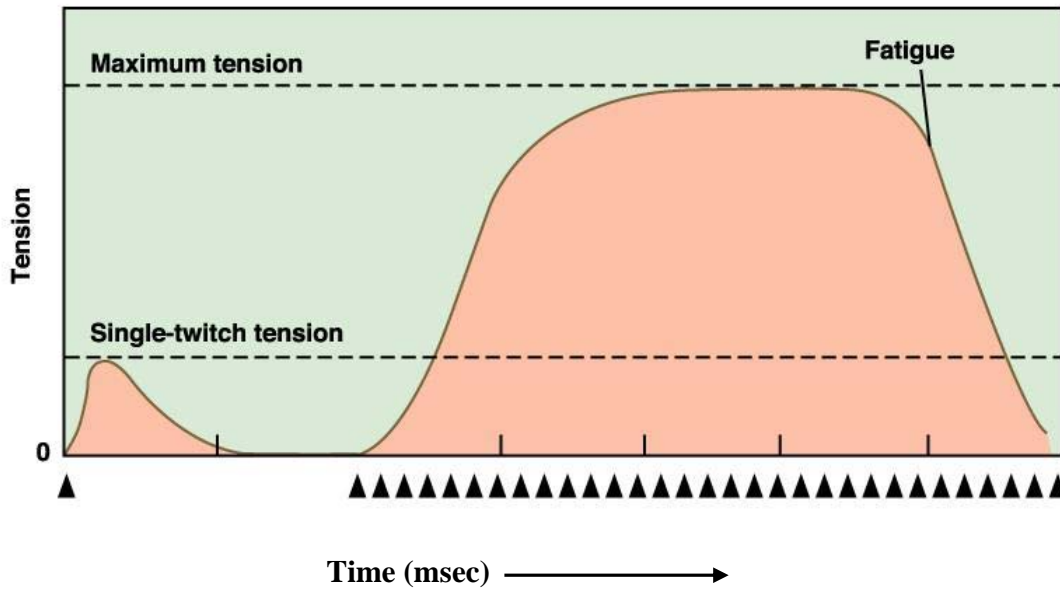
**(b) Summation**



(c) Summation leading to unfused tetanus



**(d) Summation leading to complete tetanus**



شکل 7: جمع انقباضات :

- (A) اگر تحریکات با فواصل زمانی زیادی به عضله وارد شوند، عضله بین انقباضات می تواند به طور کامل به سطح استراحتی خود برگردد.
- (B) اگر فواصل بین تحریکات کاهش یابد، عضله فرصت کافی برای شل شدن نمی یابد و انقباضات روی هم جمع می شوند.
- (C) اگر تحریکات خیلی سریع با فرکانس بالا وارد شوند عضله به ماکزیمم تانسین خودرسیده و تتانوس ناقص نشان می دهد.
- (D) اگر عضله به یک تانسین ثابت و یکنواخت برسد گفته می شود که دچار تتانوس (کزاز) کامل شده است.

**پیری (Aging) و عضلات اسکلتی :**

پیری منجر به تغییراتی در عضلات اسکلتی می شود از جمله اینکه توده عضلانی (muscle mass) با افزایش سن رو به کاهش می رود و تولید نیروی عضلانی نیز کم میشود. این روند کاهشی از سن ۴۵ سال شروع و در ۷۰ سالگی سرعت بیشتری می یابد. اندامهای تحتانی بیش از اندامهای فوقانی دستخوش تغییر می شوند و کاهش در نیروی عضلانی بیش از کاهش در سطح مقطع است.

پیری باعث بروز تغییراتی در اندازه و تعداد فیبرهای عضلانی اسکلتی می شود به طوریکه موجب افزایش درصد نسی فیبرهای عضلانی نوع I شده لکن در فیبرهای عضلانی نوع II آتروفی قابل توجهی به چشم می خورد. پیری منجر به کاهش اندازه فیبرهای عضلانی و کاهش در تعداد فیبرهای عضلانی سریع می شود.

این تغییرات به این صورت رخ می دهد که فیبرهای عضلانی نوع II به نوع I تبدیل یا تغییر فرم پیدا می کنند و بنابراین موجب کاهش چشمگیر تعداد فیبرهای عضلانی نوع II می شود. واحدهای حرکتی (motor units) نیز دستخوش تغییراتی در ضمن سالخوردگی می شوند. این تغییرات ممکن است به سه صورت رخ دهد: واحدهای حرکتی نیز متناسب با کاهش تعداد فیبرهای عضلانی کاهش می یابند (در نتیجه نسبت عصب دهی ثابت باقی می ماند. یا ممکن است که کاهش واحدهای حرکتی نسبت به فیبرهای عضلانی بیشتر باشد در این صورت نسبت عصب دهی کاهش می یابد و یا کاهش فیبرهای عضلانی نسبتاً بیشتر از واحدهای حرکتی کاهش می یابند در این صورت نسبت عصب دهی کاهش می یابد. برخی مطالعات انجام شده در این خصوص نشان داده است که تعداد واحدهای حرکتی کاهش می یابد و همچنین در عروق عضلانی (Capillarization) در افراد سالخورده که فعالیت بدنی دارند (active old people) تغییرات اندکی رخ می دهد ولی در افراد مسن که بی تحرک هستند کاهش قابل توجهی در عروق عضلانی رخ می دهد .

**تغییرات میکروسکوپ در عضلات اسکلتی :**

۱- سارکولما نشتی (Leakage) می شود. ضخامت سارکولما افزایش می یابد و میوفیبریلها سازماندهی فیزیولوژیک خود را از دست می دهند. همچنین تغییراتی نیز در سطح محل اتصال عصب عضله رخ می دهد. کاهش در تعداد واحدهای حرکتی ۲۵-۳۰٪ رخ میدهد و زمان انقباض طولانی می شود و آستانه شلیک واحدهای حرکتی باقی مانده کاهش می یابد.

**۱- ارتباط بین طول - تانسین در عضله اسکلتی**

- a- تانسین فعال: توسط میوزین و با مصرف انرژی ایجاد می شود.
- b- تانسین غیرفعال: توسط بافتهای پیوندی و پروتئین های ساختمانی داخل سلولی و بدون مصرف انرژی تولید می شود.
- c- در طول ایتیم سارکومر، تمام سرهای میوزین تشکیل پل عرضی می دهند.
- d- در طولهای طولیتر سارکومر، بعضی سرهای میوزین، نمی توانند تشکیل پل عرضی دهند.
- e- عضله اسکلتی نزدیک به طول ایتیم سارکومر عمل می کند.

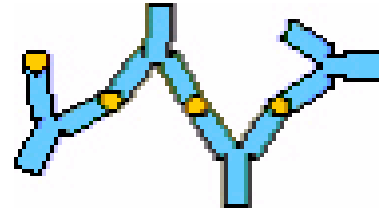
**۲- مکانیک های توئینج انقباض ایزومتریک**

- a- یک پتانسیل عمل رخ می دهد
- b- کوتاه شدن رخ نمی دهد.
- c- در انقباض ایزوتومیک، کوتاه شدن رخ می دهد.

منابع :

1. Human physiology, 2<sup>nd</sup> ed. Dee Unglaub, Silverthorn (2000). Chapter 12.
2. Cellular physiology of nerve and muscle, 3<sup>rd</sup> ed. Matthew, G.G. (1998).
3. Comprehensive human physiology, (1996). Gregor, and Windhorst.
4. Molecular Cell Biology. P. Matsudaira, A. Berk, S.L. Zipursky, D. Baltimore J. Darnell Lodish H. 2000.
5. Human physiology, Silverthorn, 2001.

فصل ۸



ایمونولوژی

## اهداف

- ☑ آشنایی با انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت
- ☑ تشخیص و افتراق انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت از یکدیگر
- ☑ آشنایی با موارد بالینی واکنش‌های ازدیاد حساسیت در دستگاه اسکلتی - عضلانی
- ☑ آشنایی با برخی از مهمترین موارد همراهی بین HLA و بیماری‌های اسکلتی - عضلانی
- ☑ آشنایی با اساس آزمایشگاهی آزمایشات سرولوژیک
- ☑ آشنایی با برخی از متداولترین آزمایشات سرولوژیک
- ☑ تجزیه و تحلیل نتایج آزمایشات سرولوژیک

**مکانیسم‌های ایمنولوژیک بروز بیماری‌های عضلانی - اسکلتی**

در بعضی از بیماری‌های عضلانی - اسکلتی، بروز پاسخ‌های دفاعی منجر به آسیب‌دیدگی می‌شود که این آسیب، عمدتاً به واسطه واکنش‌های ازدیاد حساسیت روی می‌دهد. این واکنش‌ها مشتمل بر ۴ تیپ هستند که عبارتند از:

- ۱) واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I یا فوری یا با واسطه IgE
- ۲) واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II یا سایتوتوکسیک
- ۳) واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III یا با واسطه کمپلکس‌های ایمنی یا بیماری کمپلکس ایمنی
- ۴) واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV یا تأخیری

در سه تیپ اول، آنتی‌بادی دخالت دارد، ولی در تیپ چهارم، به جای آنتی‌بادی، پاسخ‌های ایمنی سلولی (وابسته به سلول T) دخالت دارند. البته شایان ذکر است که در سه تیپ اول نیز سلول‌های T نقش دارند تا به ساخته شدن آنتی‌بادی توسط سلول‌های B کمک نمایند. این سلول‌های T همان سلول‌های T Helper 2 هستند که با تولید سایتوکاین‌هایی نظیر  $IL-4^1$ ،  $IL-5$  و  $IL-6$  باعث تحریک رشد و تمایز سلول‌های B و همچنین باعث تحریک این سلول‌ها جهت تولید آنتی‌بادی می‌گردند. البته در تیپ IV نیز سلول‌های T Helper نقش دارند، اما این سلول از نوع T Helper 1 است که با تولید سایتوکاین‌هایی نظیر  $IL-2$ ،  $IFN-\gamma^2$  و  $TNF-\beta^3$  باعث تحریک سلول‌های دخیل در ایمنی سلولی شده و بدین ترتیب باعث بروز پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌شوند.

شایان ذکر است که در مورد بیماری‌های عضلانی - اسکلتی، عمدتاً روی تیپ‌های II، III و IV تأکید می‌شود. در زیر به شرح مختصر هر یک از انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت پرداخته شده است.

**انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت****واکنش ازدیاد حساسیت تیپ یک (Type I Hypersensitivity Reaction)**

ازدیاد حساسیت تیپ I، یک اختلال سلول T Helper 2 است که در مقابل واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV می‌باشد.

<sup>1</sup> Interleukin-4

<sup>2</sup> Interferon-gamma

<sup>3</sup> Tumor Necrosis Factor-Beta



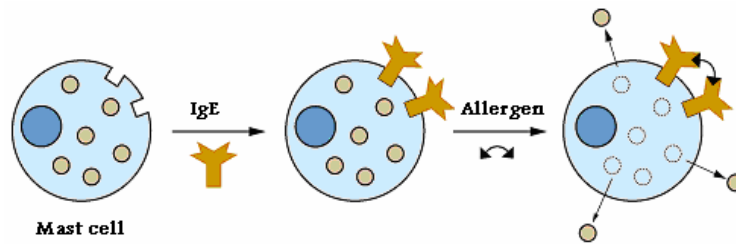
تظاهرات کلینیکی و پاتولوژیک این واکنش مشتمل بر واکنش عروق و عضله صاف است (واکنش فوری) که سریعاً به دنبال برخورد مکرر با آنتی ژن یا آلرژن بروز می‌یابند. گاه از تظاهرات بالینی فوری به عنوان اتوپی<sup>۴</sup> یاد می‌شود که از واژه یونانی Atopia به معنای غیرمعمول گرفته شده است.

همچنین ممکن است مشتمل بر یک واکنش دیر رس نیز باشد که عمدتاً مشتمل بر حضور و فعالیت سلول‌های التهابی است. آنتی ژن‌هایی که باعث برانگیخته شدن واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I یا آلرژی می‌شوند، آلرژن نام دارند و معمولاً جزو پروتئین‌ها و مواد شیمیایی محیط هستند و معمولاً باعث تحریک دفاع ذاتی نمی‌شوند. از جمله مهمترین آلرژن‌ها می‌توان به پروتئین‌های موجود در گرده گیاهان، مایت‌های<sup>۵</sup> موجود در غبار منازل (شکل ۱)، شوره حیوانات، برخی مواد غذایی و عوامل شیمیایی نظیر پنی سیلین اشاره کرد.



شکل ۱- تصویری از یک مایت موجود در غبار منزل

افراد حساس به این آلرژن‌ها، در برابر آنها به تولید IgE می‌پردازند که IgE تولید شده به گیرنده‌های مربوطه بر سطح مست‌سل‌ها متصل می‌شوند که این گیرنده‌ها<sup>۶</sup> از میل ترکیبی بالا برای قسمت FC از IgE برخوردار هستند. در صورت برخورد مجدد با آلرژن، اتصال آلرژن به IgE متصل به سطح مست‌سل، موجبات تحریک این سلول را جهت تخلیه محتویات گرانولی خود فراهم می‌آورد (شکل ۲).



شکل ۲- نحوه تحریک مست‌سل در جریان واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I

چپ: در برخورد اول با آلرژن، IgE ساخته می‌شود. وسط: IgE ساخته شده بر سطح مست سل قرار می‌گیرد راست: منجر بادر صورت برقراری پل ارتباطی حناقل بین دو مولکول IgE توسط آلرژن، تخلیه محتویات گرانول‌های مست سل اتفاق می‌افتد.

مولکول‌های التهابی حاصل از مست‌سل را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد:

- (۱) از پیش ساخته شده<sup>۷</sup> - نظیر هیستامین<sup>۸</sup> که در بروز واکنش فوری در جریان آلرژی نقش مهمی دارد.
- (۲) تازه ساخته شده<sup>۹</sup> - نظیر پروستاگلاندین<sup>۱۰</sup> و لکوترین‌ها<sup>۱۱</sup> و سایتوکاین‌ها که در بروز تظاهرات دیررس آلرژی نقش مهمتری دارند چرا که باعث جذب سلول‌های T Helper 2 و ائوزینوفیل‌ها می‌شوند.

از آنجایی که مست‌سل‌ها در تمام بافت‌های همبندی و در زیر تمامی سطوح اپی‌تلیال حضور دارند، لذا این مناطق، شایع‌ترین مناطق جهت بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I هستند. ازدیاد حساسیت تیپ I به دو صورت موضعی و سیستمیک ظاهر پیدا می‌کند. اکثر موارد موضعی را بیماری‌های اتوپیک<sup>۱۲</sup> شامل می‌شوند، نظیر آسم، درماتیت اتوپیک<sup>۱۳</sup> و رینیت آلرژیک<sup>۱۴</sup> (تب یونجه<sup>۱۵</sup>). موارد سیستمیک شامل واکنش‌های

<sup>4</sup> Atopy

<sup>5</sup> Mites

<sup>6</sup> FcεRI

<sup>7</sup> Preformed

<sup>8</sup> Histamine

<sup>9</sup> Newly Synthesized

<sup>10</sup> Prostaglandin

<sup>11</sup> Leukotrienes

<sup>12</sup> Atopic

<sup>13</sup> Atopic Dermatitis

آنافیلاکتیک<sup>۱۴</sup> سیستمیک هستند که از آنها تحت عنوان شوک آنافیلاکتیک نیز یاد می‌شود. البته واکنش‌های آنافیلاکتیک به صورت موضعی نیز می‌توانند تظاهر یابند.

علاوه بر مست‌سل‌ها، سلول‌های T Helper 2، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها نیز نقش مهمی در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I دارند. برخلاف مست‌سل که در بروز واکنش فوری آلرژیک نقش مهم‌تری دارد، سلول‌های T Helper 2 و ائوزینوفیل‌ها عمدتاً در بروز واکنش‌های آلرژیک دیررس نقش دارند.

**ژنتیک:** ژن‌های کاندیدای همراهی با آلرژی عبارتند از:

- ژن‌های MHC کلاس II
- ژن زنجیره بتا از گیرنده با میل ترکیبی بالا برای قسمت FC از IgE
- ژن‌های 4,5,9,13-IL
- ژن TNF- $\alpha$
- ژن IFN- $\gamma$

**عوامل محیطی:** در بروز آلرژی، برخی عوامل محیطی نیز نقش دارند که مهم‌ترین آنها عبارتند از:

- (۱) برخورد با عوامل عفونی در دوران کودکی
- (۲) میزان آلرژن
- (۳) آلودگی هوا
- (۴) تغییرات غذایی

در بین عوامل فوق، برخورد با عوامل عفونی به ویژه در اوایل کودکی نقش مهم‌تری دارد که دلیل آن به برتری ترجیحی سلول‌های T Helper 2 در دوران نوزادی و اوایل کودکی مربوط می‌شود که برخورد با عوامل عفونی، از برتری یافتن سلول‌های T Helper 2 بر سلول‌های T Helper 1 جلوگیری می‌کند.

♦ **مثال بالینی** واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I در دستگاه عضلانی - اسکلتی: واسکولیت<sup>۱۵</sup>

### واکنش ازدیاد حساسیت تیپ دو (Type II Hypersensitivity Reaction)

نام دیگر این واکنش، ازدیاد حساسیت سایتوتوکسیک (Cytotoxic) است، چرا که اکثراً می‌تواند به لیز سلول هدف و یا نابودی بافت منجر شود و دلیل آن، واقع بودن آنتی‌ژن بر سطح سلول یا بافت است، به عبارت دیگر در این واکنش، با یک آنتی‌ژن سلولی یا بافتی سر و کار داریم.

♦ مکانیسم‌های نابودی سلول یا بافت در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II:

اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن سطح سلول یا بافت، به تنهایی موجب نابودی سلول یا بافت نمی‌شود بلکه در این میان، آنتی‌بادی فقط به عنوان راهنما برای عوامل دیگری از سیستم ایمنی عمل می‌نماید که این عوامل از راه‌هایی چند قادر به نابود ساختن سلول می‌باشند. این راه‌ها عبارتند از:

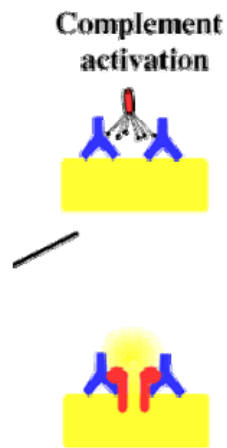
- (۱) فعال ساختن کمپلمان (شکل ۳)

<sup>14</sup> Allergic Rhinitis

<sup>15</sup> Hay Fever

<sup>16</sup> Anaphylactic

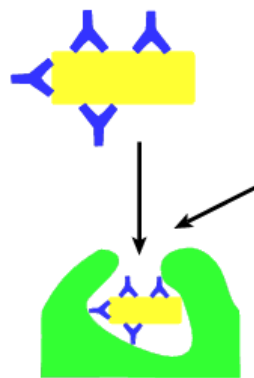
<sup>17</sup> Vasculitis



شکل ۳- فعال شدن کمپلمان به واسطه آنتی‌بادی که به لیز سلول توسط کمپلمان می‌انجامد.

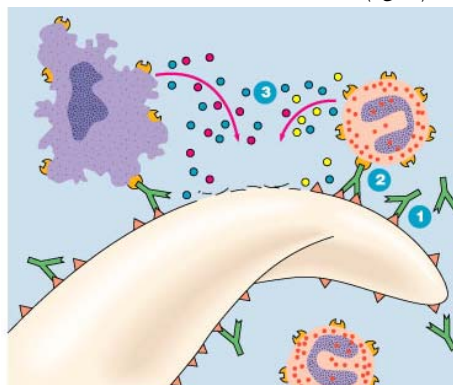
(۲) فعال ساختن فاگوسیتوز یا بیگانه‌خواری (شکل ۴)

### Opsonisation



شکل ۴- اتصال آنتی‌بادی به سلول هدف، زمینه را برای بروز فاگوسیتوز فراهم می‌آورد.

(۳) فعال ساختن پدیده<sup>ADCC<sup>18</sup></sup> (شکل ۵)



شکل ۵- اتصال آنتی‌بادی به سلول هدف، منجر به جذب و فعال شدن سلول‌های واجد فعالیت کشندگی می‌شود که نتیجه آن، مرگ سلول هدف از طریق ADCC است.

<sup>18</sup> Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

بر اساس آنچه که در فوق اشاره شد، می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که مهم‌ترین ایمونوگلوبولین‌ها در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II عبارتند از: IgG و IgM. چرا که IgM، قوی‌ترین ایمونوگلوبولین فعال‌کننده کمپلمان است و IgG نیز علاوه بر آنکه به‌عنوان بهترین اپسونین می‌آید، می‌تواند در فعال ساختن کمپلمان و همچنین ADCC نیز نقش مهمی داشته باشد. زیرا سلول‌های NK دارای گیرنده برای قسمت FC از مولکول IgG می‌باشند.

**◆ موارد بالینی واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II**

بر حسب اینکه واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II بر علیه کدام سلول یا بافت و یا کدام آنتی‌ژن رخ دهد، می‌تواند نتیجه بالینی متفاوتی را به‌دنبال داشته باشد. بر این اساس می‌توان نتیجه بروز این واکنش را به‌صورت زیر خلاصه کرد:

نتیجه بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II	سلول
لیز سلول	۱- سلول خونی
اگر آنتی‌ژن، گیرنده سطح سلول باشد ← اختلال در عملکرد سلول	} سلول یا بافت غیر خونی
اگر آنتی‌ژن، گیرنده نباشد ← برانگیخته شدن یک پاسخ التهابی شدید	

۱- موارد بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II علیه سلول‌های خونی  
به‌دلیل غشای ظریف اریتروسیت‌ها، لیز این سلول‌ها به‌راحتی اتفاق می‌افتد. لذا بیشترین موارد بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II در مورد اریتروسیت‌هاست. از جمله مواردی که در آنها با بروز ازدیاد حساسیت تیپ II علیه اریتروسیت‌ها رو به رو هستیم، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

\* واکنش ناشی از انتقال خون ناسازگار- که در فرد گیرنده خون، خصوصاً به‌لحاظ حضور آنتی‌بادی‌های طبیعی علیه گروه‌های خونی رخ می‌دهد.  
\* ناسازگاری Rh بین مادر و جنین یا اریتروبلاستوز جنینی<sup>۱۹</sup>- در این میان، از سیستم Rh، آنتی‌ژن D مطرح است. این مورد، در مادرانی رخ می‌دهد که Rh<sup>-</sup> بوده و مجدداً دارای جنین Rh<sup>+</sup> شوند. این افراد، در بارداری اول جهت تولید IgG علیه آنتی‌ژن D تحریک می‌شوند که در بارداری دوم (در صورتی که باز هم جنین Rh<sup>+</sup> باشد)، IgG تولید شده از سد جفت رد شده و پس از ورود به بدن جنین، با اتصال به آنتی‌ژن D موجبات لیز اریتروسیت‌های جنین را فراهم می‌آورد.

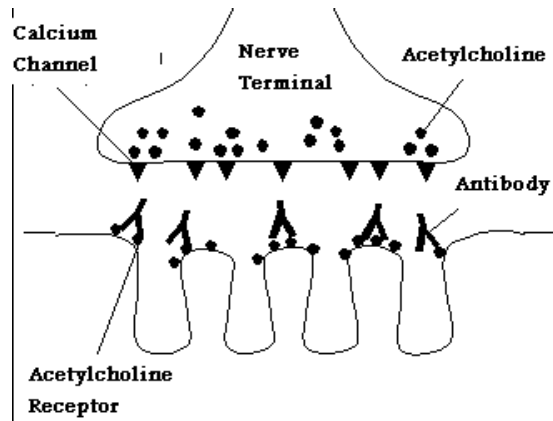
۲- موارد بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II علیه سلول‌ها یا بافت‌های غیر خونی

☑ اگر آنتی‌ژن گیرنده سطح سلول باشد- از آنجایی که وظیفه گیرنده، تنظیم عملکرد سلول است، لذا در صورت تولید آنتی‌بادی علیه گیرنده سطح سلول، شاهد اختلال در عملکرد سلول خواهیم بود که از جمله موارد بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II علیه گیرنده سطح سلول، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- میاستنی گراویس<sup>۲۰</sup>- بیماران مبتلا به این بیماری، به تولید آنتی‌بادی علیه گیرنده استیل کولین می‌پردازند. با توجه به اینکه استیل کولین به‌عنوان یک نوروترانسمیتر در انتقال پیام عصبی از عصب به عضله نقش دارد، بنابراین در این بیماران، آنتی‌بادی ساخته شده علیه گیرنده استیل کولین با استیل کولین جهت اتصال به گیرنده رقابت می‌نماید. با اشغال گیرنده توسط آنتی‌بادی، دیگر استیل کولین قادر به القای اثر خود نخواهد بود (شکل ۶) که با نرسیدن پیام از عصب به عضله، عضله به‌تدریج دچار تحلیل می‌شود. در بدو امر، این تحلیل در عضلات صورت مشاهده می‌شود، سپس به سمت گردن پیشرفت کرده و در نهایت می‌تواند عضلات حرکتی سایر قسمت‌های بدن را نیز گرفتار کند.

<sup>19</sup> Erythroblastosis Fetalis

<sup>20</sup> Myasthenia Gravis



شکل ۶- اشغال گیرنده‌های استیل کولین توسط آنتی‌بادی‌هایی که علیه آن ساخته شده‌اند

✓ اگر آنتی‌ژن، گیرنده نباشد - بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II در این موارد منجر به برانگیخته شدن یک واکنش التهابی شدید می‌شود که بسته به عضو یا بافت درگیر، علائم متفاوت می‌باشد. از جمله این موارد می‌توان به بیماری‌های زیر اشاره کرد:

- پمفیگوس - بیماری تاولی پوست و مخاط است که در نتیجه تولید آنتی‌بادی علیه دسموزوم‌ها یا اتصالات بین سلول‌های طبقه خاردار از اپی‌تلیوم پوست و مخاط به وجود می‌آید. اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن منجر به بروز یک پاسخ التهابی شدید می‌شود که نتیجه آن، ایجاد تاول‌های پوستی و مخاطی است.

◆ مثال بالینی واکنش ازدیاد حساسیت تیپ II در دستگاه عضلانی - اسکلتی: میاستنی گراویس<sup>21</sup>

### واکنش ازدیاد حساسیت تیپ سه (Type III Hypersensitivity Reaction)

سایر اسامی واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III عبارتند از؛ واکنش ازدیاد حساسیت با واسطه کمپلکس‌های ایمنی و بیماری کمپلکس ایمنی. با وجود آنکه در واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ I و تیپ II نیز به کمپلکس‌های ایمنی برخورد می‌شود، اما تنها از واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III به عنوان بیماری کمپلکس ایمنی یاد می‌شود که علت آن به خاطر رسوب کمپلکس‌های ایمنی در این نوع از واکنش‌های ازدیاد حساسیت است، به عبارت دیگر، تنها در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III به رسوب کمپلکس‌های ایمنی برخورد می‌شود. در بدن افراد سالم، علیرغم حضور کمپلکس‌های ایمنی در جریان خون، با رسوب آنها مواجه نمی‌باشیم که علت این امر به پاکسازی منظم کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون باز می‌گردد که در امر پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون، عوامل زیر نقش مهمی را ایفا می‌کنند:

- a. سیستم کمپلمان
- b. اریتروسیت‌ها
- c. ماکروفاژها

در اکثر مبتلایان به بیماری کمپلکس ایمنی به دلیل استمرار آنتی‌ژن، به تشکیل مقادیر بالایی از کمپلکس‌های ایمنی برخورد می‌شود که بالاتر از ظرفیت عوامل پاکسازی کننده بوده، لذا حذف کمپلکس‌های ایمنی به طور کامل صورت نمی‌گیرد. بدین ترتیب، به کمپلکس‌های ایمنی باقیمانده، زمان کافی جهت رسوب کردن داده می‌شود. برخورد مستمر با آنتی‌ژن باعث تحریک مستمر سیستم ایمنی برای تولید آنتی‌بادی می‌شود که نتیجه آن تولید مقادیر قابل ملاحظه از کمپلکس‌های ایمنی می‌باشد.

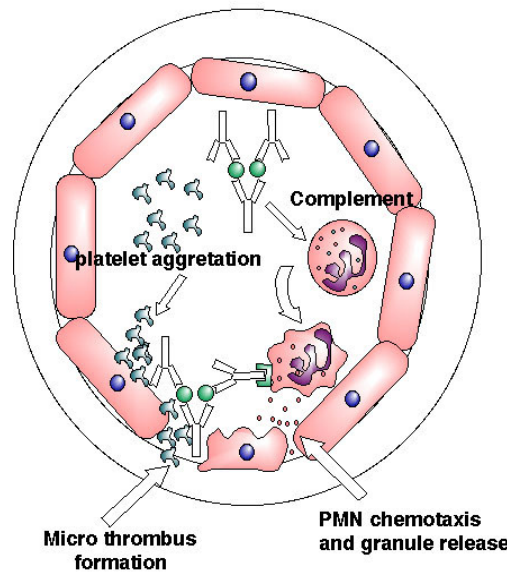
مهمترین مواردی که در آنها به تحریک مستمر آنتی‌ژنیک برخورد می‌شود، عبارتند از؛ عفونت‌های مزمن، بیماری‌های خود ایمن یا اتوایمیون<sup>22</sup>، بیماری‌های شغلی، تومورها، عضو پیوند شده و مصرف مداوم دارو. بعد از رسوب، شاهد القای نکرورز بافت به واسطه کمپلکس‌های ایمنی خواهیم بود که این وظیفه را از طریق تحریک نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها به انجام می‌رسانند (شکل ۵).

۱- نوتروفیل‌ها که به واسطه عوامل کموتاکتیک حاصل از فعالیت کمپلمان به موضع رسوب کشیده شده‌اند، با توجه به اتصال کمپلکس‌های ایمنی به غشای پایه قادر به بلع آنها نبوده، لذا از طریق اگزوسیتوز یا بیرون ریختن محتویات گرانول‌های خود به خارج، باعث آسیب دیدگی رگ شده که به نکرورز بافت می‌انجامد.

<sup>21</sup> Myasthenia Gravis

<sup>22</sup> Autoimmune

۲- تحریک پلاکت‌ها توسط کمپلکس‌های ایمنی، موجب القای اتصال این سلول‌ها به یکدیگر نیز می‌شود که نتیجه آن، تشکیل لخته‌های کوچک است که باعث اختلال در خون‌رسانی به بافت مربوطه می‌شود. این امر در ابتدا باعث بروز ایسکمی در بافت می‌شود که در صورت تداوم به نکروز می‌انجامد.



شکل ۵- راه‌های تخریب بافت توسط کمپلکس‌های ایمنی

با توجه به مطالبی که در قسمت‌های قبل عنوان شد، می‌توان اینگونه اظهار داشت که در بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III، IgG و IgM مهمترین نقش را دارند.

#### ◆ موارد بالینی بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III

به‌طور کلی بیماری‌های حاصل از واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III را به دو دسته موضعی و سیستمیک تقسیم می‌نمایند. در بیماری‌های موضعی، رسوب کمپلکس‌ها و بروز واکنش در موضع رویارویی با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد. حال آنکه در موارد سیستمیک، کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی در گردش خون موجود بوده که در مناطق مساعد رسوب می‌نمایند.

(۱) بیماری‌های موضعی:

- ◆ از جمله مهمترین دسته از بیماری‌های موضعی حاصل از واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III، می‌توان به *بیماری‌های شغلی* اشاره نمود نظیر بیماری ریة کشاورزان که در نتیجه بروز واکنش نسبت به آنتی‌ژن‌های اکتینومی‌سس‌هایی که در یونجه‌های انبار شده رشد کرده‌اند، به‌وجود می‌آید. در بیماری‌های شغلی عمدتاً شاهد درگیری مجاری تحتانی تنفسی هستیم.
- ◆ با وجود آنکه *واکنش آرتوس* یک نمونه از واکنش ازدیاد حساسیت موضعی تیپ III است، اما به‌عنوان یک بیماری به‌حساب نمی‌آید، چرا که یک مدل تجربی از این واکنش نزد حیوانات آزمایشگاهی آن‌هم به‌صورت واسکولیت است که به افتخار نام دانشمند کاشف آن، موریس آرتوس، به‌این نام خوانده می‌شود.

(۲) بیماری‌های سیستمیک:

همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد در این دسته از بیماری‌های کمپلکس ایمنی، کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی در گردش خون، حضور داشته و می‌توانند در مناطق مساعد رسوب کنند، نظیر کلیه‌ها که دلیل آن، بالا بودن نفوذپذیری مویرگ‌های گلوبول‌های کلیه؛ بالا بودن فشار خون در این رگ‌ها (فشار خون در این رگ‌ها چهار برابر سایر مویرگ‌هاست) و فیلتراسیون پلاسما در این منطقه است.

از جمله مهمترین موارد بیماری‌های سیستمیک می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

✱ *لوپوس سیستمیک اریتماتوز*<sup>23</sup> (SLE) - در این بیماری، بیمار علیه برخی عوامل موجود در هسته سلول‌های خود، نظیر DNA، آنتی‌بادی تولید می‌کند (به این آنتی‌بادی، ANA<sup>24</sup> می‌گویند) که با اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، شاهد تشکیل کمپلکس‌های ایمنی موجود در گردش خون هستیم که می‌توانند در مناطقی مثل کلیه‌ها، پوست (شکل ۳)، قلب، سیستم عصبی مرکزی، چشم‌ها و مفاصل رسوب کنند.

<sup>23</sup> Systemic Lupus Erythematosus

<sup>24</sup> Anti-Nuclear Antibody



شکل ۳- رسوب کمپلکس‌های ایمنی در پوست صورت بیمار مبتلا به SLE که نمایی شبیه بال پروانه ایجاد کرده‌است.  
 ✱ آرتریت روماتوئید (RA)<sup>25</sup>- در این بیماری یکی از مهمترین آنتی‌ژن‌هایی که علیه آن، آنتی‌بادی تولید می‌شود، IgG است. به آنتی‌بادی تولید شده علیه آن، فاکتور روماتوئید (RF)<sup>26</sup> می‌گویند. یکی از مهمترین مناطقی که در آن، رسوب کمپلکس‌های ایمنی اتفاق می‌افتد، مفاصل است که به التهاب و تغییر شکل مفاصل منجر می‌شود.  
 ◇ موارد بالینی واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III در دستگاه عضلانی- اسکلتی: آرتریت روماتوئید (RA)<sup>27</sup> و لوپوس سیستمیک اریتماتوز (SLE)<sup>28</sup>

### واکنش ازدیاد حساسیت تیپ چهار (Type IV Hypersensitivity Reaction)

نام دیگر این واکنش، ازدیاد حساسیت تأخیری (Delayed Type Hypersensitivity) است که علت تأخیر در بروز این واکنش به زمان لازم جهت پردازش و عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T خاطره‌ای (Memory T Cells) مربوط می‌شود. سه نوع از واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ IV در انسان توصیف شده‌است که عبارتند از:

- ۱) نوع تماسی
- ۲) نوع توبرکولین
- ۳) نوع گرانولوماتوز

در برخورد اول با آنتی‌ژن، سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC)<sup>29</sup>، آنتی‌ژن را به نزدیک‌ترین گره لنفاوی حمل می‌کنند تا آنرا به سلول T اختصاصی عرضه نمایند. با تحریک سلول T اختصاصی توسط آنتی‌ژن و تکثیر متعاقب آن، درصد کمی از آنها به سلول‌های T خاطره‌ای تبدیل می‌شوند که می‌توانند در بافت تحریک شده، مستقر شوند. در صورت برخورد مجدد با آنتی‌ژن، APCها، آنتی‌ژن را به سلول‌های TH1 خاطره‌ای عرضه می‌کنند که نتیجه آن، تحریک سلول‌های TH1 جهت تولید سایتوکاین می‌باشد (نظیر اینترلوکین-۲ یا IL-2، اینترفرون گاما یا IFN- $\gamma$ ، فاکتور نکروز تومور- بتا یا TNF- $\beta$ ). سایتوکاین‌های حاصله باعث جذب تعداد بالاتری از سلول‌های التهابی به منطقه می‌شوند (شکل ۴). عوامل کموتاکتیکی که در نتیجه تحریک سلول‌های مزبور آزاد می‌شوند، ترجیحاً باعث جذب بیشتر سلول‌های T می‌شوند. سلول‌های مزبور به سمت محل تحریک مهاجرت نموده و با آزادسازی فرآورده‌های خود، موجبات تحریک بیشتر سلول‌های بافت را فراهم می‌آورند که این امر باعث آسیب‌دیدگی بیشتر بافت می‌گردد. از واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV در انسان، سه نوع آن مشخص شده که عبارتند از نوع تماسی، نوع توبرکولین و نوع گرانولوماتوز<sup>30</sup> که در مورد بیماری‌های عضلانی- اسکلتی، نوع گرانولوماتوز حائز اهمیت می‌باشد که طی آن، تجمع و فعالیت سلول‌های T، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها و الیاف کلاژن، به تشکیل بافت گرانولوماتوز می‌انجامد (شکل ۴).

<sup>25</sup> Rheumatoid Arthritis

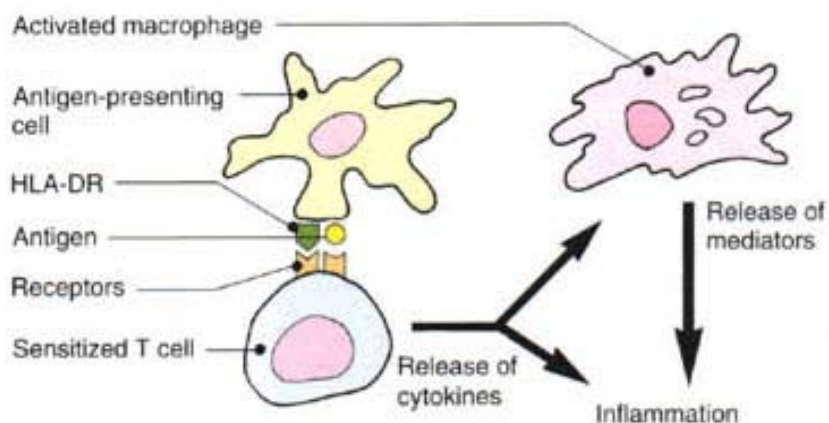
<sup>26</sup> Rheumatoid Factor

<sup>27</sup> Rheumatoid Arthritis

<sup>28</sup> Systemic Lupus Erythematosus

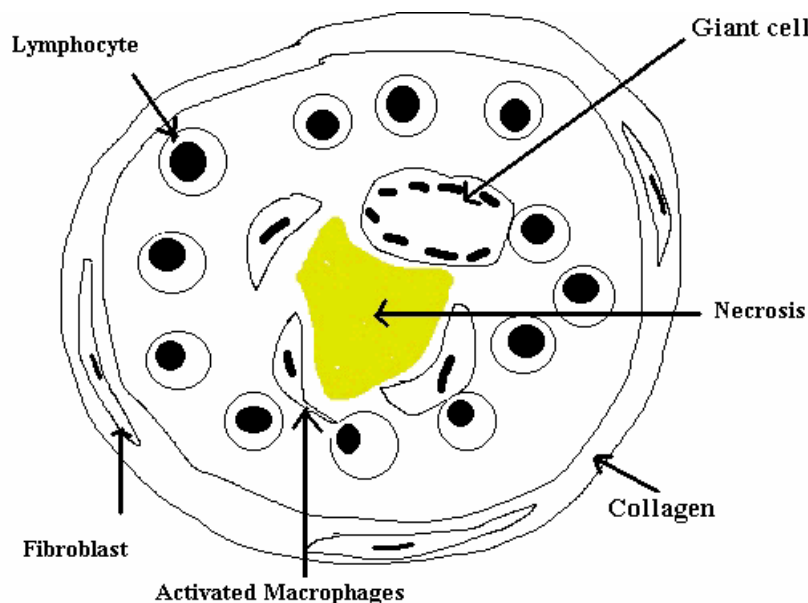
<sup>29</sup> Antigen Presenting Cells

<sup>30</sup> Granulomatous



شکل ۶- نحوه بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV

♦ مثال بالینی واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV در دستگاه عضلانی - اسکلتی: آرتریت Giant Cell.<sup>31</sup>



دیاد حساسیت تأخیری (Delayed Type Hypersensitivity) است که علت تأخیر در بروز این واکنش به زمان لازم جهت پردازش و عرضه آنتی ژن به سلول‌های T خاطره‌ای (Memory T Cells) مربوط می‌شود. سه نوع از واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ IV در انسان توصیف شده‌است که عبارتند از:

- ۴) نوع تماسی
- ۵) نوع توپرکولین
- ۶) نوع گرانولوماتوز

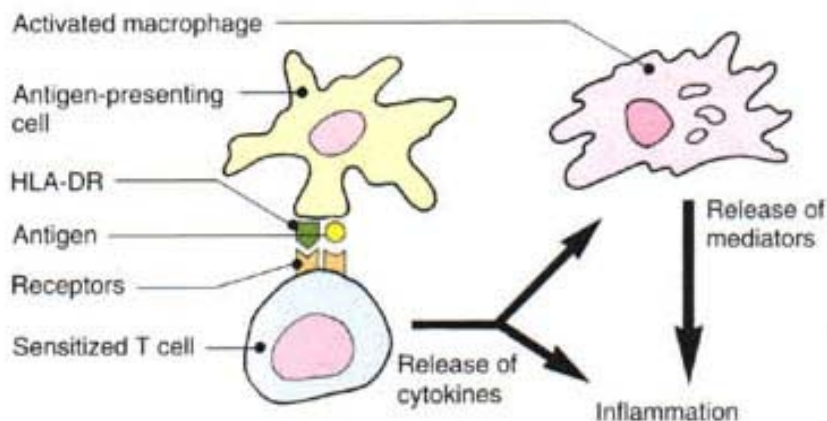
در برخورد اول با آنتی ژن، سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن (APC)<sup>32</sup>، آنتی ژن را به نزدیک‌ترین گره لنفاوی حمل می‌کنند تا آنرا به سلول T اختصاصی عرضه نمایند. با تحریک سلول T اختصاصی توسط آنتی ژن و تکثیر متعاقب آن، درصد کمی از آنها به سلول‌های T خاطره‌ای تبدیل می‌شوند که می‌توانند در بافت تحریک شده، مستقر شوند. در صورت برخورد مجدد با آنتی ژن، APCها، آنتی ژن را به سلول‌های TH1 خاطره‌ای عرضه می‌کنند که نتیجه آن، تحریک سلول‌های TH1 جهت تولید سایتوکاین می‌باشد (نظیر اینترلوکین-۲ یا IL-2، اینترفرون گاما یا IFN- $\gamma$ ، فاکتور نکروز تومور- بتا یا TNF- $\beta$ ). سایتوکاین‌های حاصله باعث جذب تعداد بالاتری از سلول‌های التهابی به منطقه می‌شوند (شکل ۶). عوامل کموتاکتیکی که در نتیجه تحریک سلول‌های مزبور آزاد می‌شوند، ترجیحاً باعث جذب بیشتر سلول‌های T می‌شوند. سلول‌های

<sup>31</sup> Giant Cell Arthritis

<sup>32</sup> Antigen Presenting Cells



مزبور به سمت محل تحریک مهاجرت نموده و با آزادسازی فرآورده‌های خود، موجبات تحریک بیشتر سلول‌های بافت را فراهم می‌آورند که این امر باعث آسیب‌دیدگی بیشتر بافت می‌گردد. از واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV در انسان، سه نوع آن مشخص شده که عبارتند از نوع تماسی، نوع توبرکولین و نوع گرانولوماتوز<sup>۳۳</sup> که در مورد بیماری‌های عضلانی - اسکلتی، نوع گرانولوماتوز حائز اهمیت می‌باشد.



شکل ۶- نحوه بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV

♦ مثال بالینی واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV در دستگاه عضلانی - اسکلتی: آرتریت Giant Cell<sup>۳۴</sup>.

### همراهی HLA<sup>۳۵</sup> با بیماری‌های دستگاه عضلانی - اسکلتی

افراد واجد برخی از مولکول‌های خاص از HLA، ممکن است شانس بالاتری جهت ابتلا به برخی بیماری‌های خودایمن<sup>۳۶</sup> داشته باشند. مکانیسم آن به خوبی مشخص نیست، اما دلایل احتمالی آن می‌تواند به قرار زیر باشند:

- (۱) شباهت مولکولی بین HLA و عامل بیماری‌زا
- (۲) اثر HLA روی فعال ساختن سلول‌های T اتوراکتیو<sup>۳۷</sup>
- (۳) به ارث رسیدن HLA به همراه آل‌های پاتوژنیک اصلی
- (۴) ارتباط بی‌مورد

از جمله بیماری‌هایی که با مولکول‌های خاصی از HLA همراهی دارند میتوان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱- HLA-B27 یا اسپوندیلیت آنکیلوزان<sup>۳۸</sup> که در افراد سفید پوست حدود ۹۰٪ همراهی دارد.
- ۲- HLA-27 با سندرم رایتز<sup>۳۹</sup> که در حدود ۴۰٪ موارد همراهی دارند.
- ۳- HLA-DR1,DR4 با آرتریت روماتوئید که حداکثر در ۶۵٪ موارد همراهی دارد.

<sup>33</sup> Granulomatous  
<sup>34</sup> Giant Cell Arthritis  
<sup>35</sup> Human Leukocyte Antigen  
<sup>36</sup> Autoimmune  
<sup>37</sup> Autoreactive  
<sup>38</sup> Ankylosing Spondylitis  
<sup>39</sup> Reiter's Syndrome

۴- HLA-DR3 با سندرم شوگرن<sup>۴۰</sup>، SLE و آرتریت روماتوئید. شایان ذکر است که HLA-DR3 با بسیاری از بیماری‌های غیر روماتیک<sup>۴۱</sup> نیز در ارتباط است همانند سندرم گریوز<sup>۴۲</sup> یا تیروتوکسیکوز، دیابت ملیتوس وابسته به انسولین<sup>۴۳</sup> (IDDM)، هپاتیت مزمن فعال<sup>۴۴</sup> و بیماری سلیاک<sup>۴۵</sup>.

البته باید خاطر نشان ساخت که در بروز بیماری‌های عضلانی - اسکلتی، در کنار ژنتیک (به ویژه نقش مولکول‌های HLA)، محیط و استعداد ابتلا (از نظر عواملی به غیر از عوامل ژنتیک) نیز نقش دارند.

### آزمایشات سرولوژیک و بیماری‌های اسکلتی - عضلانی

آزمایشات سرولوژیک به پزشک در تشخیص و درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی کمک می‌کنند. استفاده از یک آزمایش خاص جهت کمک به تشخیص، بر مبنای حساسیت<sup>۴۶</sup>، اختصاصیت<sup>۴۷</sup> و ارزش پیشگویی کننده<sup>۴۸</sup> مثبت یا منفی آن است. حساسیت به صورت درصد جواب‌های مثبت آزمایش در بیماران مبتلا به بیماری مورد نظر مشخص می‌شود. اختصاصیت به درصد نتایج منفی آزمایش در بیماران فاقد بیماری مورد نظر گفته می‌شود. از آزمایشاتی که حساسیت بالا دارند، جهت رد تشخیص استفاده می‌گردد. چرا که اگر یک آزمایش، از حساسیت بسیار بالایی برخوردار باشد، تقریباً در تمامی مبتلایان به بیماری مورد نظر، مثبت خواهد بود. لذا یک جواب منفی، فرض ابتلا به بیماری مورد نظر را رد خواهد کرد، البته یک چنین آزمایشی، الزاماً یک آزمایش تشخیصی نیست. بهترین مثال برای یک آزمایش که از حساسیت بالا برخوردار است، ANA<sup>۴۹</sup> است که اگر منفی شود، تقریباً در تمام موارد به منزله نفی تشخیص<sup>۵۰</sup> SLE است.

برای تأیید تشخیص، می‌توان از آزمایشاتی استفاده کرد که اختصاصیت بالایی دارند. یک مثال خوب از یک آزمایش که از اختصاصیت بالا برخوردار است، Anti Smith Antibody است که اگر مثبت شود، تقریباً در تمام موارد به معنای تأیید تشخیص SLE است. البته در مورد آزمایشات ایمونولوژیک، اختصاصیت بالا غالباً به همراه حساسیت پایین است، بنابراین، با گرفتن جواب منفی از یک آزمایش با اختصاصیت بالا، نمی‌توان فرض ابتلا به بیماری مورد نظر را رد کرد. Anti Smith Antibody با وجود آنکه از اختصاصیت بالا برخوردار می‌باشد، اما تنها در سرم ۲۰٪ از مبتلایان به SLE حضور دارد. شایان ذکر است که اگر یک آزمایش، از اختصاصیت پایینی برای تشخیص یک بیماری برخوردار باشد، نتیجه مثبت آن، ارزش چندانی جهت تأیید تشخیص ندارد.

ارزش پیشگویی کننده مثبت، به این معنی است که یک بیمار که جواب آزمایش وی مثبت گردیده، حقیقتاً مبتلا به بیماری مورد نظر باشد، در حالی که ارزش پیشگویی کننده منفی، به احتمال اینکه فرد با نتیجه منفی آزمایش، حقیقتاً فاقد بیماری باشد، گفته می‌شود. ارزش پیشگویی کننده مثبت یا منفی، بر اساس شیوع بیماری در جامعه مورد مطالعه، متغیر می‌باشد.

این نکته را باید خاطر نشان ساخت که تشخیص بیماری‌های روماتیسمی تا حد زیادی بر پایه گرفتن یک تاریخچه صحیح از بیمار، سپس روی معاینه بالینی و به میزان بسیار کمتر روی آزمایشات سرولوژیک و سایر آزمایشات استوار است. روش‌های آزمایشگاهی، صرفاً برای کمک به قضاوت پزشک هستند.

### اساس تکنیک‌های آزمایشگاهی متداول در بیماری‌های روماتولوژیک

#### ELISA<sup>۵۱</sup>

<sup>۴۰</sup> Sjögren Syndrome

<sup>۴۱</sup> Rheumatic

<sup>۴۲</sup> Grave's Syndrome

<sup>۴۳</sup> Insulin Dependent Diabetes Melitus

<sup>۴۴</sup> Chronic Active Hepatitis

<sup>۴۵</sup> Celiac Disease

<sup>۴۶</sup> Sensitivity

<sup>۴۷</sup> Specificity

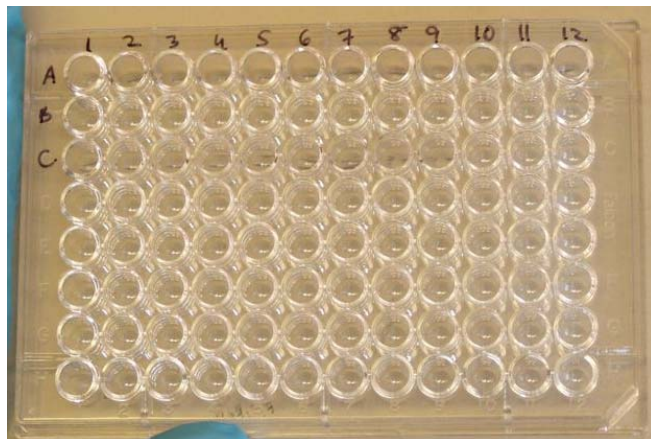
<sup>۴۸</sup> Predictive Value

<sup>۴۹</sup> Anti Nuclear Antibody

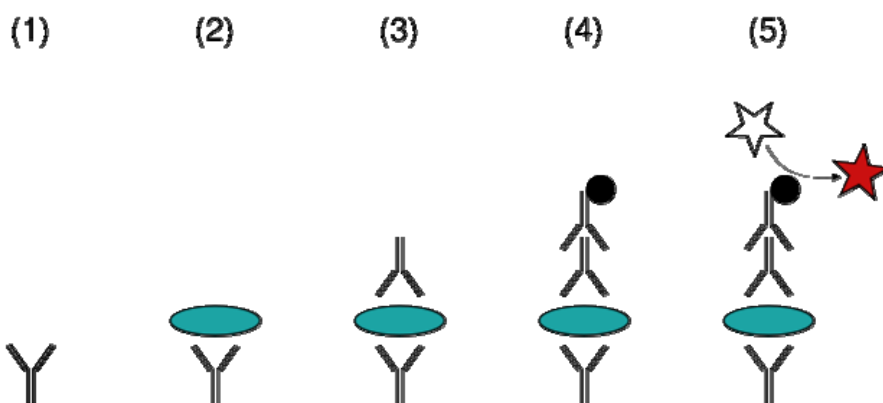
<sup>۵۰</sup> Systemic Lupus Erythematous

<sup>۵۱</sup> Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay

یکی از تکنیک‌های متداول، ELISA است که یک تکنیک بیوشیمیایی بوده و برای تشخیص حضور آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن و یا یک عامل التهابی در نمونه مورد نظر (نظیر خون) استفاده می‌شود. در این روش، معمولاً از دو آنتی‌بادی استفاده می‌شود که یکی اختصاصی برای آنتی‌ژن است و دیگری علیه قسمت FC از آنتی‌بادی اول است که به آنزیم متصل گردیده است. فعل و انفعال این آنزیم با سوبسترای خود با اضافه کردن یک عامل رنگ‌زا (کروموژن<sup>52</sup>)، از طریق ایجاد رنگ، به صورت قابل رؤیت در می‌آید که شدت رنگ با استفاده از دستگاه ELISA Reader قرائت می‌شود. شدت رنگ بر اساس میزان جذب نور از نمونه مورد نظر تعیین می‌شود و از آنجایی که شدت رنگ در ارتباط با غلظت است، می‌توان به غلظت ماده مورد سنجش دست یافت. در شکل ۷ نمونه‌ای از یک پلیت ELISA<sup>53</sup> و در شکل ۸ خلاصه‌های از تکنیک ELISA نشان داده شده است.



شکل ۷- نمونه‌ای از یک پلیت ELISA



شکل ۸- خلاصه‌ای از مراحل انجام تکنیک ELISA:

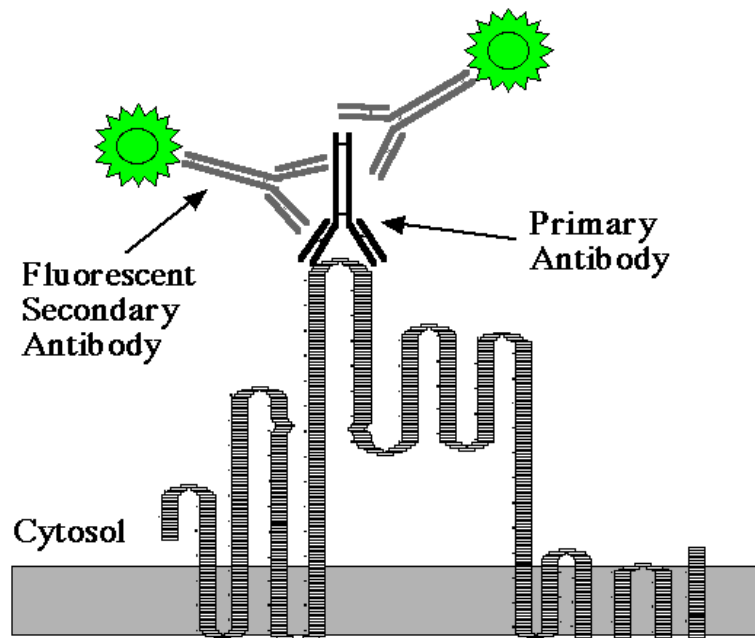
- (۱) پلیت آماده برای انجام آزمایش ELISA که کف آن توسط آنتی‌بادی پوشش یافته است.
- (۲) اضافه کردن نمونه مورد آزمایش
- (۳) اضافه کردن آنتی‌بادی اختصاصی علیه آنتی‌ژن
- (۴) اضافه کردن آنتی‌بادی متصل به آنزیم که به قسمت FC از آنتی‌بادی اول متصل می‌شود.
- (۵) اضافه کردن سوبسترا که با اضافه نمودن کروموژن، تغییر رنگ آن، به صورت قابل تشخیص در می‌آید.

<sup>52</sup> Chromogen

<sup>53</sup> Plate

### ایمونوفلورسانس<sup>۵۴</sup>:

به نشان‌دار کردن آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن با رنگ‌های فلورسانس گفته می‌شود که در صورت اتصال آنها به بافت یا سلول مورد نظر (شکل ۹)، به صورت فلورسانس در خواهند آمد که در زیر میکروسکوپ فلورسانس مورد بررسی قرار می‌گیرند (شکل ۱۰).



شکل ۹- در آزمایشات متداول ایمونوفلورسانس، نظیر تکنیک ELISA از دو آنتی‌بادی استفاده می‌شود: یکی آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن مورد نظر و دوم آنتی‌بادی علیه قسمت FC از آنتی‌بادی اول است که به رنگ‌های فلورسانس متصل گردیده است.



شکل ۱۰- دو نما از یک میکروسکوپ فلورسانس

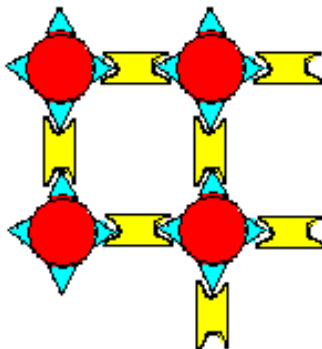
### آگلوتیناسیون<sup>۵۵</sup>:

در روش‌هایی که اساس آنها آگلوتیناسیون است، معمولاً آنتی‌بادی را بر

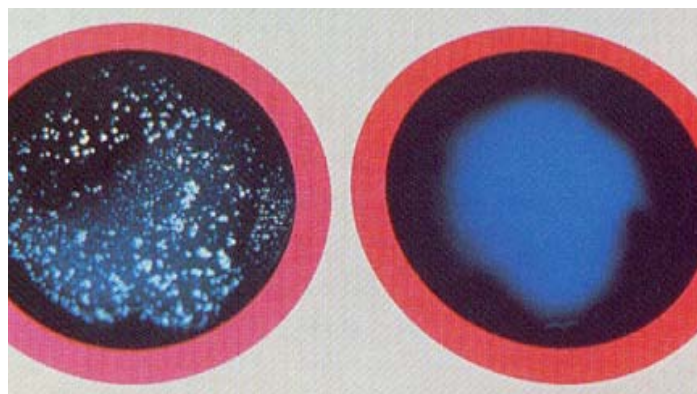
<sup>54</sup> Immunofluorescence

<sup>55</sup> Agglutination

سطح یک ذره، نظیر لاتکس<sup>۵۶</sup> سوار می‌کنند. به عنوان مثال جهت انجام آزمایش<sup>۵۷</sup> RF، ذرات لاتکس را با آنتی‌بادی علیه RF پوشش می‌دهند. در صورت حضور RF در نمونه خون بیمار، RF بین ذرات لاتکس از طریق اتصال به آنتی‌بادی‌ها پل ارتباطی برقرار می‌کند (شکل ۱۱) که در صورت مشاهده آزمایش در زمینه سیاه‌رنگ، می‌توان حتی با چشم غیر مسلح، آگلوتیناسیون را به صورت تشکیل توده‌های ریز سفیدرنگ ملاحظه کرد (شکل ۱۲).



شکل ۱۱- فاکتور روماتوئید (RF) از طریق اتصال به آنتی‌بادی ضد RF، باعث تشکیل تجمعاتی از ذرات لاتکس می‌شود که نتیجه آن به صورت بروز آگلوتیناسیون قابل مشاهده است.



شکل ۱۲- سمت چپ: بروز آگلوتیناسیون به صورت تشکیل توده‌های کوچک سفید رنگ قابل مشاهده است.

سمت راست: عدم آگلوتیناسیون که به صورت محلول یکنواخت سفیدرنگ دیده می‌شود.

نفلومتری<sup>۵۸</sup>:

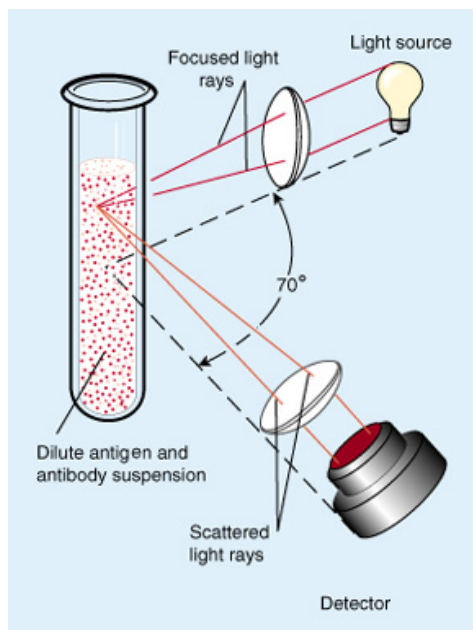
در این تکنیک با استفاده از دستگاه نفلومتر، می‌توان غلظت ایمنوگلوبولین‌ها را در خون، با سرعت و دقت مناسب اندازه‌گیری نمود. در این تکنیک، با تابش نور (اکتراً لیزر<sup>۵۹</sup>) به سوسپانسیونی از ذرات کوچک، به تفرق نور برخورد می‌شود که میزان تفرق از طریق جمع‌آوری نور در یک زاویه ۷۵-۷۰ درجه تعیین می‌شود (شکل ۱۳) و میزان نور تفرق یافته در ارتباط مستقیم با غلظت ماده مورد نظر است.

<sup>۵۶</sup> Latex

<sup>۵۷</sup> Rheumatoid Factor

<sup>۵۸</sup> Nephelometry

<sup>۵۹</sup> Laser



شکل ۱۳- با تابش نور به سوسپانسیونی از آنتی ژن و آنتی بادی، نور متفرق می شود که با جمع آوری نور تفرق یافته می توان به غلظت ماده مورد نظر دست یافت.

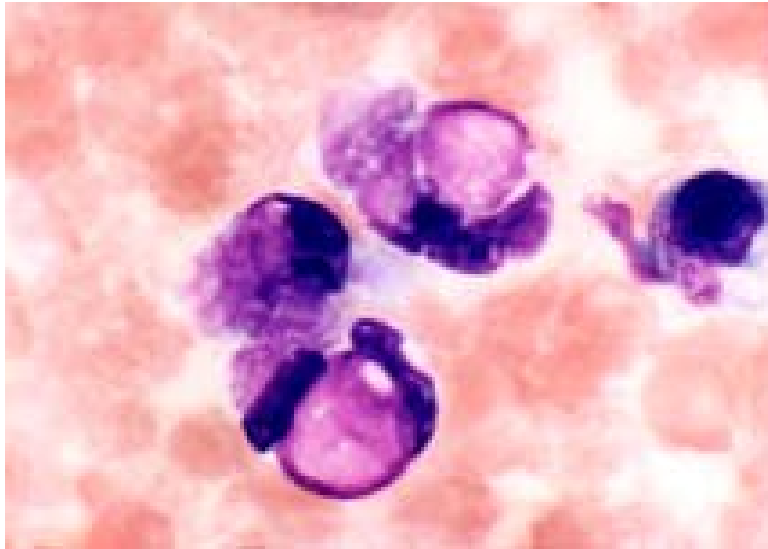
### روش های آزمایشگاهی در بیماری های روماتولوژیک

#### ✓ سلول LE

در سال ۱۹۴۸، Hargraves متوجه شد که اسمیرهای مغز استخوان بیماران مبتلا به SLE دارای گلبول های سفیدی است که واجد اجسام خاص در داخل سیتوپلاسم خود هستند، وی این گلبول های سفید را سلول LE نامگذاری کرد و در ابتدا برای آن، در مورد SLE، ارزش تشخیصی قائل شدند. سلول LE معمولاً یک گلبول سفید پلی مرفونوکلتر است که یک توده کروی شکل را به نام جسم هماتوکسیلین<sup>۶۱</sup>، مورد فاگوسیتوز قرار داده است (شکل ۱۴). جسم هماتوکسیلین، مشتمل بر عوامل هسته ای، IgG و کمپلمان است. سلول LE را معمولاً می توان در شرایط آزمایشگاه رؤیت نمود، البته گاه در بدن نیز به آن برخورد می شود. اختصاصیت این آزمایش نسبتاً پایین بوده، به طوری که به آن در آرتريت روماتوئید، واکنش های دارویی و در بعضی از موارد اسکلرودرما و درماتومیوزیت نیز برخورد می گردد. این آزمایش تنها در ۷۰-۸۰٪ از بیماران مبتلا به SLE فعال و در تعداد کمتری از بیمارانی که در مرحله پسرقت بیماری قرار دارند، مثبت می شود. بر این اساس، در صورت مثبت شدن این آزمایش، به لحاظ اختصاصیت پایین آن، نمی توان تشخیص SLE را تأیید کرد. متقابلاً، با در دست داشتن جواب منفی نیز، نمی توان فرض ابتلا به SLE را رد کرد. در حال حاضر، این آزمایش را به عنوان یک آزمایش تاریخ مصرف گذشته، غیر حساس و غیر اختصاصی در نظر می گیرند و به ندرت توسط پزشکان علمی تجویز می شود.

<sup>60</sup> Smears

<sup>61</sup> Hematoxylin Body



شکل ۱۴- سلول‌های LE

### ✓ آزمایش آنتی‌بادی ضد عوامل هسته‌ای (ANA)<sup>62</sup>

ANA متعلق به خانواده بزرگی از اتوآنتی‌بادی‌هاست که با آنتی‌ژن‌های موجود در هسته سلول‌ها واکنش نشان می‌دهند. متداول‌ترین روش مورد استفاده جهت تعیین ANA، آزمایش ایمنوفلورسانس است (شکل ۱۵) که برای انجام آن از سلول‌های کشت بافت انسانی نظیر سلول‌های اپی‌تلیال به عنوان سوبسترا<sup>63</sup> استفاده می‌شود. چنانچه آزمایش ANA به روش‌های آنزیمی<sup>64</sup> انجام گیرد، از حساسیت و اختصاصیت رضایت بخشی برخوردار نخواهد بود. ANA سرمی، حساس‌ترین آزمایشی است که روی بیماران مبتلا به SLE انجام می‌گردد و در ۹۹-۹۵٪ از بیماران درمان نشده مبتلا به SLE، مثبت می‌باشد. درجه مثبت بودن آزمایش ANA نیز می‌تواند حائز اهمیت باشد، چرا که ارزش پیشگویی کننده مثبت این آزمایش، در تیتراها یا همان غلظت‌های بالاتر افزایش می‌یابد. با وجود آنکه حساسیت ANA بسیار بالاست ولی اختصاصیت آن پایین می‌باشد چرا که ANA مثبت را می‌توان در بیماران مبتلا به انواع بیماری‌های روماتیسمی نظیر آرتریت روماتوئید، اسکلرودرما، آرتریت روماتوئید جوانان<sup>65</sup>، سندرم شوگرن<sup>66</sup> و بیماری مختلط بافت همبند<sup>67</sup> ملاحظه نمود. به ANA مثبت در سرم بیماران دچار هپاتیت C، سیلیکوزیس<sup>68</sup>، هپاتیت مزمن فعال، مالاریا، جذام، نئوپلاسم‌های اعضای مختلف و مصرف برخی داروها نیز ممکن است برخورد شود. ضمن آنکه در سرم برخی افراد سالم، خصوصاً در افراد سالمند نیز حضور دارد. این آزمایش زمانی که منفی شود، به لحاظ حساسیت بالایی که دارد، بسیار سودمند واقع می‌شود چرا که تنها در یک درصد از مبتلایان به SLE ممکن است منفی شود.

<sup>62</sup> Anti Nuclear Antibody

<sup>63</sup> Substrate

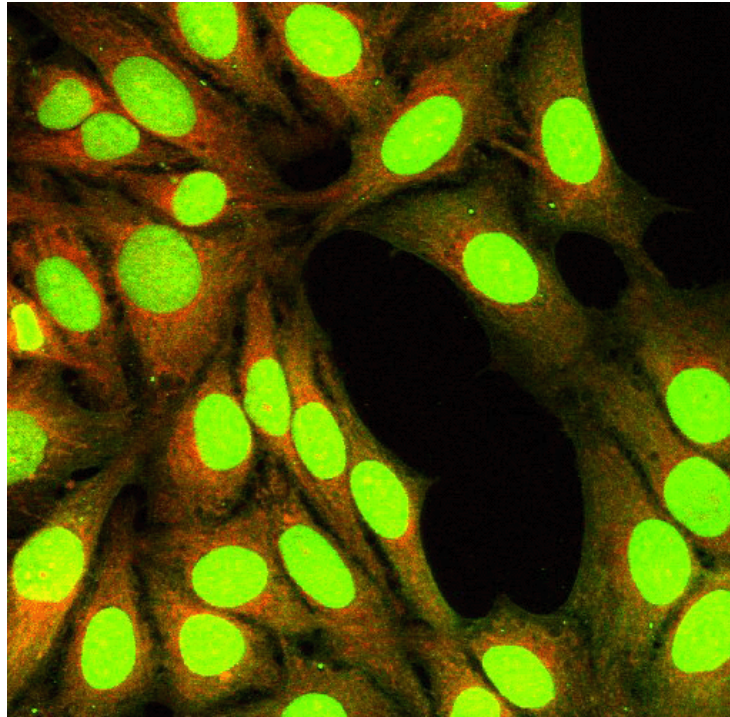
<sup>64</sup> Enzyme-linked Immuno-Assay (EIA)

<sup>65</sup> Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)

<sup>66</sup> Sjögren Syndrome

<sup>67</sup> Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

<sup>68</sup> Silicosis



شکل ۱۵- ANA مثبت در یک بیمار مبتلا به SLE، فلورسنت شدن هسته سلول دلالت بر واکنش اتو آنتی‌بادی‌ها با عوامل هسته‌ای دارد.

### ☑️ آنتی‌بادی ضد DNA دو زنجیره‌ای<sup>۶۹</sup>:

در صورتی که در مورد یک بیمار با ANA مثبت، پزشک به SLE مشکوک شده باشد، سپس درخواست انجام سایر آزمایشات سرولوژیک می‌شود. ANA مشتمل بر آنتی‌بادی علیه هر دو نوع DNA دو زنجیره‌ای و تک زنجیره‌ای است. آنتی‌بادی علیه DNA تک زنجیره‌ای خاص SLE نیست، چرا که در بیماران مبتلا به انواع مختلف از بیماری‌های خودایمن<sup>۷۰</sup> می‌توان به آنها برخورد کرد. آنتی‌بادی علیه DNA دو زنجیره‌ای به عنوان یکی از ویژگی‌های SLE به حساب می‌آید، زیرا در ۷۰٪ بیماران مبتلا به SLE فعال، به ویژه در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی حضور دارد. البته در صورت مثبت شدن آزمایش آنتی‌بادی علیه DNA دو زنجیره‌ای، نمی‌توان نفریت لوپوسی و یا سایر تظاهرات خاص لوپوس را پیشگویی کرد، اما از آنجا که غالباً این آنتی‌بادی‌ها به موازات فعالیت بیماری هستند، لذا از نتایج آنها جهت ارزیابی وضعیت SLE استفاده می‌شود. اختصاصیت یک آزمایش مثبت آنتی‌بادی علیه DNA دو زنجیره‌ای حدود ۹۵٪ است.

### ☑️ آنتی‌بادی ضد آنتی ژن Smith

آنتی‌بادی‌های ضد Smith در سال ۱۹۶۶ کشف شدند و دلیل نامگذاری آنها تشخیص حضور آنها در یک بیمار مبتلا به لوپوس به نام Shirley Smith بود. این آنتی‌بادی‌ها اختصاصیتی حدود ۹۹٪ برای SLE دارند، البته حساسیت آنها حدود ۲۰٪ است. آنتی‌بادی ضد Smith با هیچیک از تظاهرات خاص لوپوس ارتباط نداشته و با گذشت زمان تغییر قابل توجهی پیدا نمی‌کند.

### ☑️ فاکتور روماتوئید (RF)

در سال‌های ۱۹۴۰، Waaler و Rose و همکاران مشاهده نمودند که سرم اکثر مبتلایان به آرتریت روماتوئید، گلبول‌های قرمز گوسفند را که قبلاً توسط آنتی‌بادی‌های ضد گلبول‌های قرمز حساس شده‌اند، آگلوتینه<sup>۷۱</sup> می‌کند. به عبارت دیگر، آنتی‌بادی‌های خاصی که در سرم این بیماران وجود دارند، باعث اتصال گلبول‌های قرمز حساس، به یکدیگر شده که نتیجه آن تشکیل تجمعاتی از گلبول‌های قرمز است که با چشم غیر مسلح به صورت دانه دانه قابل مشاهده است. آنها از این آنتی‌بادی‌ها به عنوان فاکتور روماتوئید یاد کردند که علیه شاخص‌های آنتی ژنیک قسمت FC از مولکول IgG هستند. در ابتدا عقیده بر این بود که RF از نوع IgM است ولی با معرفی روش‌های آزمایشگاهی جدید،

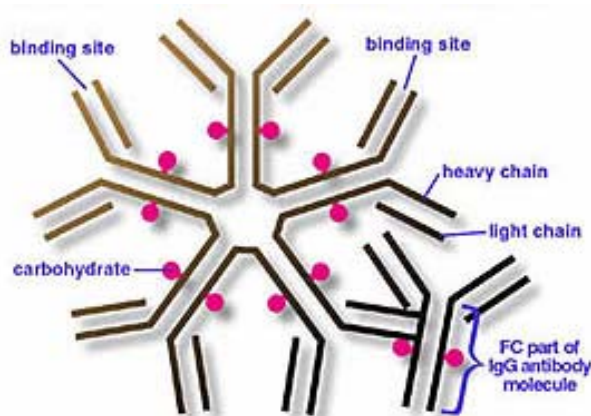
<sup>69</sup> Anti Double Strand DNA

<sup>70</sup> Autoimmune

<sup>71</sup> Agglutinated



مشخص شد که RF از نوع IgG و IgA نیز می‌تواند باشد. البته IgM شایع‌تر از سایرین است (شکل ۱۷). RF به دسته‌ای از پروتئین‌ها تعلق دارد که در جریان التهاب حاد افزایش می‌یابند.



شکل ۱۷- اتصال فاکتور روماتوئید از نوع IgM به IgG

تحقیقات مختلف بیانگر این مطلب بوده‌اند که در سرم ۸۰-۷۵٪ از مبتلایان به آرتریت روماتوئید به RF برخورد می‌شود. البته در سایر موارد نیز نظیر سندرم شوگرن، SLE، عفونت‌های ویروسی و نئوپلاسم‌ها (متعاقب اشعه درمانی<sup>۷۳</sup> و شیمی درمانی<sup>۷۴</sup>) به RF برخورد می‌گردد. RF در سرم ۵٪ از افراد سالم نیز حضور دارد و با بالا رفتن سن، بر شیوع آن افزوده می‌شود به طوری که در سرم ۲۵-۱۰٪ از افراد ۶۵ سال به بالا وجود دارد. لذا به لحاظ اختصاصیت پایین، برای تشخیص آرتریت روماتوئید، نمی‌توان به RF تکیه کرد. شایان ذکر است که تشخیص RF به تکنیک مورد استفاده نیز بستگی دارد. جهت تعیین RF از تکنیک‌های آگلوتیناسیون، نفلومتري و ELISA استفاده می‌شود. نقش RF در ایجاد آرتریت روماتوئید همچنان مشخص نیست، البته عقیده بر این است که این اتوانتی‌بادی مستقیماً باعث تخریب مفاصل نمی‌شود، اما از طریق تشدید التهاب می‌تواند در امر تخریب مفاصل همکاری نماید. تیتراژ RF در ارتباط با فعالیت بیماری نیست اما عموماً تصور می‌شود که تیتراژهای بالاتر RF به همراه انواع شدیدتر این بیماری هستند.

### مطالعه بیشتر

#### ☑ آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های P ریبوزوم<sup>۷۴</sup>:

به این آنتی‌بادی‌ها در ۱۶-۱۲٪ از بیماران مبتلا به لوپوس غیر روانی<sup>۷۵</sup> برخورد می‌شود و در سایر بیماری‌های رماتیسمی بسیار نادر هستند، اما در ۹۰-۴۵٪ از بیماران دچار افسردگی شدید به دلیل سایکوز<sup>۷۶</sup> ناشی از لوپوس حضور دارد. شایان ذکر است که جواب مثبت آزمایش برای آنتی‌بادی ضد پروتئین‌های P ریبوزوم، ارزشی جهت تشخیص سایکوز لوپوسی ندارد، چرا که تقریباً ۵۰٪ از بیمارانی که دارای این آنتی‌بادی‌ها هستند، هیچ مشکل شدید رفتاری ندارند. برای تشخیص لوپوس در دستگاه عصبی مرکزی<sup>۷۷</sup> (CNS)، تشخیص باید بر اساس معاینه بالینی و گرفتن تاریخچه بیماری باشد. چنانچه پزشک درخواست انجام این آزمایش را نماید، باید در نظر داشته باشد که نتیجه این آزمایش، کمکی به تأیید یا رد تشخیص لوپوس CNS نمی‌کند و نمی‌بایست تشخیص و یا طرح درمان خود را تغییر دهد.

#### ☑ آنتی‌بادی‌های ضد Ro/SSA و La/SSB:

<sup>72</sup> Radiotherapy

<sup>73</sup> Chemotherapy

<sup>74</sup> Anti-ribosomal P Antibody

<sup>75</sup> Non-Psychotic

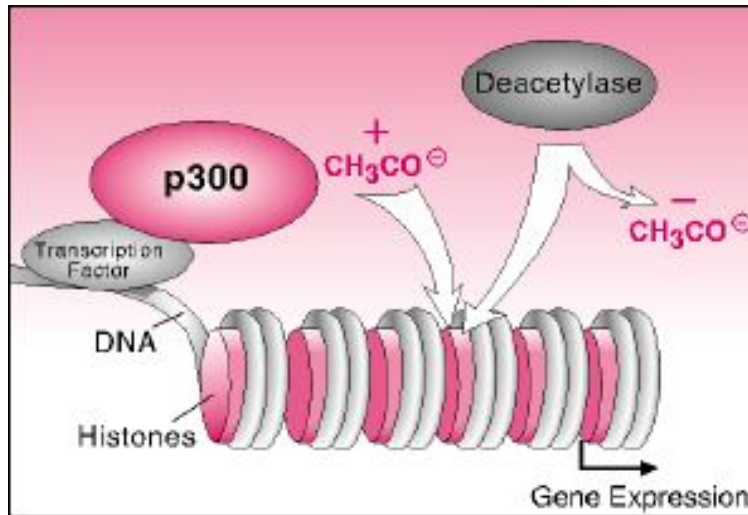
<sup>76</sup> Psychosis

<sup>77</sup> Central Nervous System

anti-SSA (anti-Ro) و anti-SSB (anti-La)، شامل آن دسته از آنتی‌بادی‌های در گردش هستند که غالباً به همراه یکدیگر، هم در بیماران مبتلا به سندرم شوگرن و هم در مبتلایان به لوپوس جلدی تحت حد<sup>۷۸</sup> حضور دارند. البته ممکن است در سایر بیماری‌های بافت همبند نیز به آنها برخورد شود. آنتی‌بادی‌های ضد SSA و ضد SSB به ترتیب در حدود ۳۵-۲۵٪ و ۲۵٪ از مبتلایان به SLE مشاهده می‌شوند. در سرم کمتر از یک درصد افراد نرمال به حضور آنتی‌بادی علیه SSA البته در مقادیر پایین برخورد می‌شود. کودکانی که از مادری که دارای آنتی‌بادی علیه SSA هستند، به دنیا می‌آیند شانس زیادی جهت ایست قلبی در نوزادی دارند که از آن به عنوان «لوپوس نوزادی» یاد می‌شود. در موارد حضور آنتی‌بادی‌های ضد SSA و ضد SSB در گردش خون، شیوع بالایی از لوپوس جلدی تحت حد ملاحظه می‌گردد. در این زیر مجموعه از بیماران لوپوسی، به راش‌های جلدی حساس به نور<sup>۷۹</sup> برخورد می‌شود، ولی شانس درگیری احشایی در آنها کمتر می‌باشد. آن دسته از بیماران مبتلا به SLE که ANA منفی هستند، غالباً دچار لوپوس جلدی تحت حد هستند و ممکن است در آنها آزمایش آنتی SSA و فاکتور روماتوئید (RF<sup>۸۰</sup>) مثبت گردد.

**☑ آنتی‌بادی‌های ضد هیستون<sup>۸۱</sup>!**

هیستون‌ها از جمله پروتئین‌هایی هستند که در هسته سلول موجود می‌باشند (شکل ۱۶). با در دست داشتن جواب منفی از آزمایش آنتی‌بادی ضد هیستون، میتوان تشخیص لوپوس ناشی از دارو را رد کرد. آنتی‌بادی‌های ضد هیستون در بیش از ۹۰٪ موارد از لوپوس ناشی از دارو حضور دارند، البته این آنتی‌بادی‌ها اختصاصی لوپوس ناشی از دارو نیستند، زیرا در ۲۵٪ از مبتلایان به SLE نیز به این آنتی‌بادی‌ها برخورد می‌شود. ممکن است در این بیماران به آنتی‌بادی علیه DNA یک زنجیره‌ای برخورد شود، اما آنتی‌بادی علیه DNA دو زنجیره‌ای در این بیماران، غایب می‌باشند.



شکل ۱۶- موقعیت پروتئین‌های هیستون در هسته سلول

**☑ آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی:**

آزمایشات آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی برای تشخیص اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه فسفولیپیدها کاربرد دارند. به فسفولیپیدها در غشای سلول‌ها، به ویژه پلاکت‌ها برخورد می‌شود. فسفولیپیدها از جمله مولکول‌های لیپیدی هستند که نقش مهمی در انعقاد خون دارند، بنابراین، در صورت تولید اتوآنتی‌بادی علیه فسفولیپیدها، در امر انعقاد خون اختلال ایجاد می‌گردد که مکانیسم آن کاملاً مشخص نشده است. تولید این اتوآنتی‌بادی‌ها، شانس بیمار را جهت تشکیل مکرر لخته‌های خون در وریدها و شریان‌ها افزایش می‌دهد که به نوبه خود می‌تواند حتی به حمله قلبی منجر شود. تولید اتوآنتی‌بادی علیه فسفولیپیدها ممکن است به بروز ترومبوسیتوپنی، سقط جنین (به ویژه در سه ماهه دوم و سوم) و پره اکلمپسی<sup>۸۲</sup> نیز بیانجامد. به علاوه، غالباً به تولید اتوآنتی‌بادی علیه فسفولیپیدها در بیماری‌های خودایمن نظیر SLE نیز برخورد می‌گردد. همچنین می‌توان در موارد آلودگی به HIV، برخی سرطان‌ها و یا به صورت گذرا در برخی عفونت‌ها و درمان‌های دارویی (نظیر پنی‌سیلین، فنوتیازین‌ها<sup>۸۳</sup> و پروکائین آمید<sup>۸۴</sup>) ملاحظه نمود.

<sup>78</sup> Subacute Cutaneous Lupus  
<sup>79</sup> Photo Sensitive  
<sup>80</sup> Rheumatoid Factor  
<sup>81</sup> Anti-Histone Antibodies  
<sup>82</sup> Pre-eclampsia  
<sup>83</sup> Phenothiazines  
<sup>84</sup> Procainamide

شایع‌ترین آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدها عبارتند از: آنتی‌بادی علیه کاردیولیپین<sup>85</sup> و آنتی‌کوآگولان لوپوسی<sup>86</sup>. البته آنتی‌کوآگولان لوپوسی را نمی‌توان مستقیماً ردیابی کرد. سایر اتوانتی‌بادی‌هایی که معمولاً ردیابی نمی‌شوند عبارتند از: آنتی‌بتا ۲- گلیکوپروتئین I<sup>87</sup> و آنتی فسفاتیدیل سرین<sup>88</sup>.

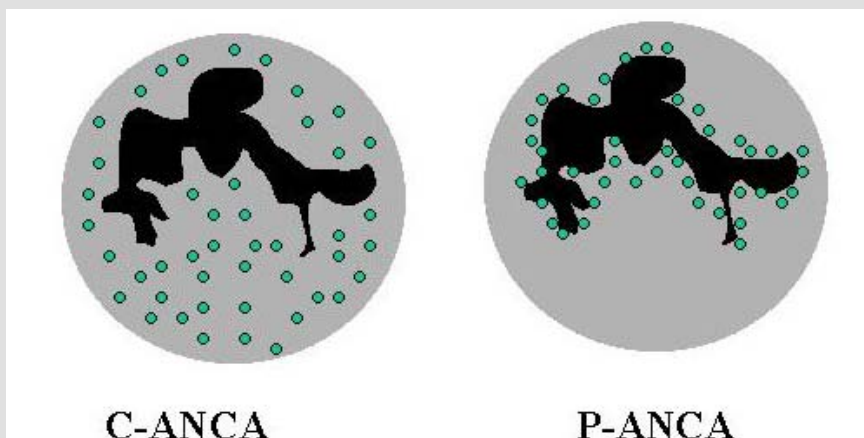
شایان ذکر است که آنتی‌کوآگولان لوپوسی، یک آزمایش تشخیصی برای لوپوس نیست و علت نامگذاری به دلیل آن بوده که برای اولین بار در بیماران مبتلا به لوپوس، آن را کشف کردند و ملاحظه نمودند که باعث طولانی شدن آزمایش aPTT<sup>89</sup> می‌شود. علت این طولانی شدن زمان، اتصال آنتی‌بادی به فسفولیپیدها و مواد شیمیایی واجد فسفولیپید است که در این آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرند. سه آنتی‌بادی اصلی ضد فسفولیپیدها عبارتند از: آنتی‌کوآگولان لوپوسی، آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین و آنتی‌بادی علیه بتا-۲ گلیکوپروتئین I که مورد آخر از فراوانی کمتری برخوردار است. هر سه آنتی‌بادی در کنار یکدیگر، سندرم آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی را به وجود می‌آورند.

**☑ آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل<sup>90</sup> (ANCA)**

آزمایش ANCA در تشخیص و پی‌گیری بیماران مبتلا به گرانولوماتوز وگنر<sup>91</sup> بسیار ارزشمند است. در تشخیص مراحل اولیه بیماری که هنوز علائم بیماری به صورت کامل مشخص نیست و همچنین در تشخیص موارد برگشت<sup>92</sup> بیماری در بیماران که قبلاً تشخیص گرانولوماتوز وگنر برای آنها داده شده و تشخیص علت برگشت بیماری (عفونت هم زمان و یا خود بیماری)، همچنین در تشخیص پاسخ‌دهی به درمان بسیار سودمند است. در مورد هر بیمار مبتلا به گرانولوماتوز وگنر، می‌بایست این آزمایش جهت تأیید تشخیص بیماری صورت گرفته باشد.

دو نوع ANCA وجود دارند که عبارتند از: c-ANCA (=c سیتوپلاسمیک) و p-ANCA (=p peripheral دور هسته). در گرانولوماتوز وگنر، ارزش تشخیصی c-ANCA به مراتب بالاتر است، در حالی که p-ANCA برای تشخیص پلی آرتریت میکروسکوپی<sup>93</sup> کاربرد دارد که در این بیماری به التهاب عروق خونی، به ویژه عروق خونی کوچک کلیه، برخورد می‌شود. در موارد نادر، ممکن است آزمایش ANCA برای بیماری‌های دیگر نیز مثبت شود.

در مورد c-ANCA، آنتی‌ژن‌هایی که به این اتوانتی‌بادی متصل می‌شوند، آنزیم‌هایی هستند که در گرانول‌های اولیه یا آزوروفیلیک<sup>94</sup> نوتروفیل حضور دارند که از جمله آنها می‌توان به پروتئیناز ۳ اشاره کرد. p-ANCA علیه آنزیم دیگری به نام میلوپراکسیداز<sup>95</sup> است که در گرانول‌های آزوروفیلیک یا اولیه موجود است (شکل ۱۸). طرح p-ANCA در واقع، ماحصل ثابت شدن<sup>96</sup> نوتروفیل‌ها توسط اتانول است. اتانول باعث قرار گرفتن گرانول‌های با شارژ مثبت در اطراف غشای هسته می‌شود که شارژ منفی دارد که به نوبه خود منجر به بروز یک طرح در اطراف هسته سلول می‌گردد.



شکل ۱۸- مقایسه c-ANCA و p-ANCA همانگونه که از شکل بر می‌آید، در مورد c-ANCA، اتوانتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسمیک متصل می‌شوند، اما در مورد p-ANCA، آنتی‌ژن‌های مربوط به اتوانتی‌بادی‌ها در اطراف هسته سلول قرار دارند.

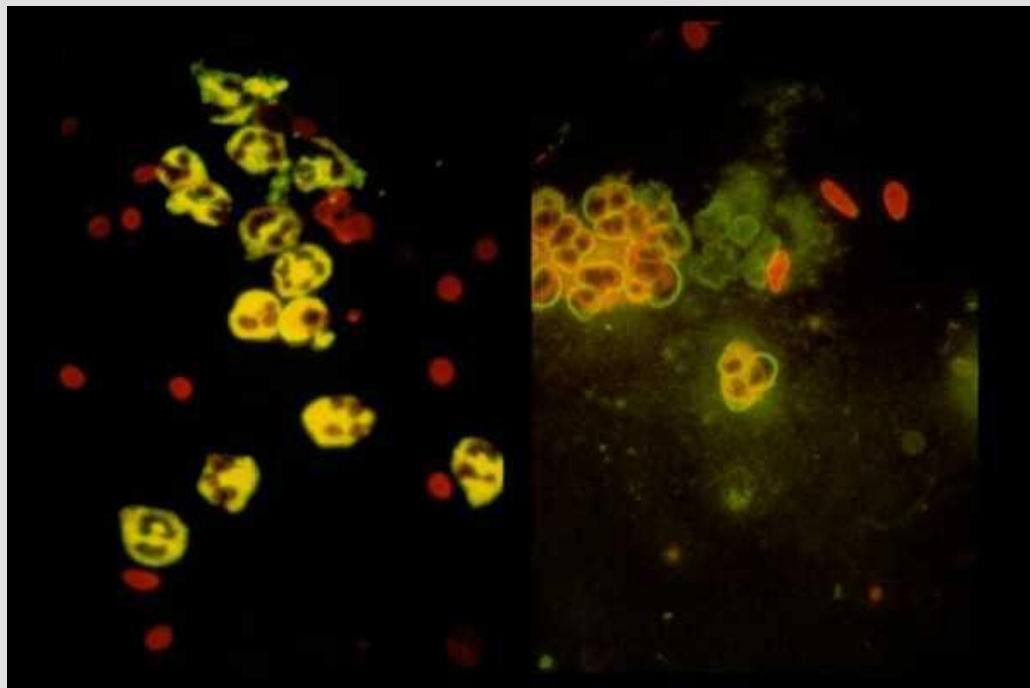
85 Anti-cardiolipin  
 86 Lupus Anticoagulant  
 87 Anti-beta2 Glycoprotein I  
 88 Anti-phosphatidylserine  
 89 Activated Partial Thromboplastin Time  
 90 Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody  
 91 Wegner's Granulomatosis  
 92 Flare  
 93 Microscopic Polyarteritis  
 94 Azurophilic or Primary Granules  
 95 Myeloperoxidase  
 96 Fixation

دلیل اینکه چرا این بیماران به تولید اتوآنتی بادی علیه سیتوپلاسم نوتروفیل پرداخته‌اند، مشخص نبوده و همچنین مشخص نیست که آیا این آنتی بادی‌ها در روند بیماری نقش دارند یا اینکه در نتیجه بیماری تولید می‌گردند.

حساسیت ANCA برای تشخیص گرانولوماتوز وگنر، بالای ۹۵٪ است و در بیمارانی که در مرحله فعال از شکل منتشر بیماری قرار دارند، بالاتر است که به معنای گرفتار شدن بسیاری از اعضا یا بافت‌های بدن نظیر کلیه هاست. در بیماران مبتلا به شکل محدود بیماری که هنوز کلیه‌ها درگیر نشده‌اند، حساسیت این آزمایش ۶۰-۷۰٪ است. همچنین این آزمایش برای ارزیابی عود بیماری نیز سودمند است، چرا که مشخص شده که قبل از عود بیماری، میزان ANCA به یکباره افزایش می‌یابد. به علاوه، در صورت پاسخ مناسب به درمان، ANCA منفی می‌شود. در ضمن، مقادیر بالای ANCA از پیش‌آگهی بدی برخوردار است و بیانگر این نکته است که بیماری در حال گسترش بوده و احتمالاً کلیه‌ها را نیز علاوه بر اعضای دیگر، گرفتار ساخته است. در واقع، تیترا بالاتر از ۱/۸، بیانگر مرحله بسیار فعال بیماری است.

آزمایش ANCA اکثراً به روش ایمونوفلورسانس انجام می‌شود (شکل ۱۸)، البته با روش ELISA یا همان روش‌های آنزیمی نیز می‌توان ANCA را تشخیص داد.

شایان ذکر است که در کنار ANCA، باید از معاینه بالینی نیز جهت تشخیص بیماری کمک گرفت.



شکل ۱۸- سمت چپ: c-ANCA ؛ سمت راست: p-ANCA

**☑ آنتی بادی ضد ریبونوکلوپروتئین<sup>۹۷</sup> (RNP)**

یکی از آنتی بادی‌های ضد ریبونوکلوپروتئین، آنتی بادی علیه U1 RNP که شامل مولکول RNA غنی از اوریدین<sup>۹۸</sup> است. در ۴۵-۳۵٪ از بیماران مبتلا به SLE به Anti U1 RNP برخورد می‌شود، در حالی که در تمام مبتلایان به بیماری مختلط بافت همبند (MCTD<sup>۹۹</sup>) حضور دارد. آزمایش آنتی بادی علیه U1 RNP در ارزیابی فعالیت بیماری یا عود بیماری در مورد SLE ارزشی ندارد و به نظر نمی‌رسد که تیتراهای بالای این آنتی بادی به همراه شکل بسیار فعال بیماری باشد.

چنانچه پزشک به مجموعه‌ای از علائم SLE، اسکلرودرما و پلی میوزیت به همراه تیترا بالایی از ANA برخورد کند، می‌بایست احتمال ابتلا به MCTD را در نظر گیرد. در صورتی که در سرم بیمار، تنها به تیترا بالایی از Anti- U1 RNP برخورد شود، احتمال ابتلا به MCTD می‌رود. اما در بیمارانی که مجموعه‌ای از علائم بیماری‌های فوق را داشته اما سرم آنها فاقد آنتی بادی علیه RNP باشد، از واژه «بیماری تمایز نیافته بافت همبند<sup>۱۰۰</sup>» استفاده می‌شود.

**☑ سایر روشهای آزمایشگاهی:**

<sup>۹۷</sup> Ribonucleoprotein

<sup>۹۸</sup> Uridine

<sup>۹۹</sup> Mixed Connective Tissue Disease

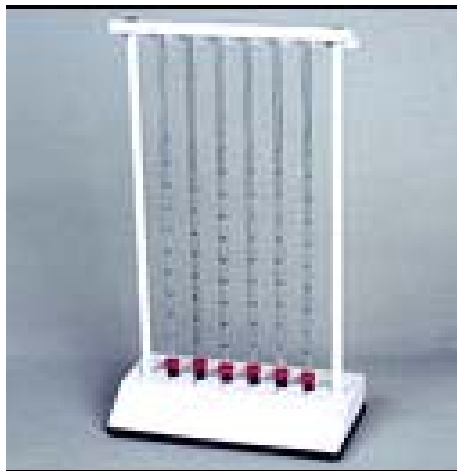
<sup>۱۰۰</sup> Un-differentiated Connective Tissue Disease

**کمپلمان:** بیماران مبتلا به SLE فعال، به ویژه افراد دچار نفریت، غالباً شواهدی از فعال شدن کمپلمان را در سرم خود نشان می‌دهند که به صورت کاهش C3 و C4 است. کاهش سطح اجزای کمپلمان در سرم، هم دلالت بر کاهش تولید و هم مصرف آنها دارد. اندازه گیری تمام اجزای کمپلمان، نه عملی بوده (به لحاظ ناپایداری بعضی از اجزا) و نه مقرون به صرفه می‌باشد. مهم‌ترین اندازه‌گیری‌هایی که در مورد سیستم کمپلمان انجام می‌شوند، اندازه‌گیری C3 و CH50 است. CH50 جهت بررسی سلامت مسیر کلاسیک از فعالیت کمپلمان (نه مسیر آلترناتیو) کاربرد دارد. C3، پایدارترین عضو سیستم کمپلمان بوده و کاهش آن، می‌تواند بیانگر فعال شدن کمپلمان از هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو باشد. برای ارزیابی SLE، می‌بایست C3 و CH50 را هر دو با هم ارزیابی نمود، چرا که سطوح پایینی از هر دو آنها بیانگر عود SLE است. اندازه‌گیری C4 نیز به عنوان شاخص فعالیت مسیر کلاسیک به حساب می‌آید و ممکن است در SLE فعال، میزان آن پایین باشد. البته C4 به تنهایی، یک معیار مناسب برای فعالیت SLE محسوب نمی‌شود، زیرا در افراد دچار کمبود<sup>۱۰۱</sup> ارثی C4، میزان آن پایین است. در مبتلایان به اختلالات روماتیسمی نظیر SLE، شیوع نقص C2 حدود ۵/۹٪ است. در آن دسته از مبتلایان به SLE که دچار کمبود C2 نیز هستند، گرفتاری کلیوی خفیف‌تر بوده و تیترا ANA آنها کمتر است، اما فراوانی آنتی‌بادی‌های ضد SSA در آنها بالاتر است.

**سرعت رسوب گلبولهای قرمز<sup>۱۰۲</sup> (ESR):** یک شاخص کلی برای التهاب به حساب می‌آید که به روی خون منعقد نشده انجام می‌شود. برای تشخیص التهاب مزمن، ESR یک آزمایش حساس به حساب می‌آید، اما از اختصاصیت بالایی برخوردار نیست. به بالا رفتن ESR می‌توان در مواردی نظیر عفونت، بدخیمی، استفاده از قرص‌های ضدبارداری، بارداری، پرکاری تیروئید، کم کاری تیروئید و غیره برخورد کرد.

مکانیسم ESR در ارتباط با وجود آن دسته از پروتئین‌های التهابی است که دارای شارژ الکتریکی مثبت (نظیر فبرینوژن) می‌باشند، چرا که به عنوان پل ارتباطی بین گلبول‌های قرمز که شارژ منفی دارند عمل نموده و به این ترتیب، موجبات تجمع گلبول‌های قرمز را فراهم نموده که به دلیل سنگین بودن، سریع‌تر رسوب می‌نمایند.

برای اندازه‌گیری ESR دو روش موجود می‌باشد که عبارتند از: Wintrobe و Westergren. روش Wintrobe با استفاده از لوله‌های آزمایش کوتاه (۱۰۰ میلی‌متر) انجام می‌گیرد ولی در روش Westergren، طول لوله‌های آزمایش ۲۰۰ میلی‌متر می‌باشد (شکل ۱۹). کاربرد این روش بیشتر بوده و به خصوص در بیماری‌های شدید روماتیسم کاربرد دارد. در روش Westergren، ESR کمتر از ۱۰ میلی‌متر در مردان و کمتر از ۲۰ میلی‌متر در زنان طبیعی می‌باشد. شایان ذکر است که در آزمایش ESR، میزان رسوب در طول یک ساعت اندازه‌گیری می‌شود.



شکل ۸- اندازه‌گیری ESR به روش Westergren

با افزایش سن، غالباً به افزایش ESR برخورد می‌شود. آنمی نیز باعث بالا رفتن ESR می‌گردد، چرا که به دلیل کمتر بودن تعداد گلبول‌های قرمز، فضای کافی جهت تشکیل تجمعات آنها وجود دارد.

**شماریش کامل گلبولها<sup>۱۰۳</sup> (CBC):** در ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمن و درمان آنها حائز اهمیت می‌باشد، زیرا این بیماران غالباً دچار آنمی نرموکروم<sup>۱۰۴</sup> و نرموسیتیک<sup>۱۰۵</sup> (آنمی مربوط به بیماری مزمن) هستند. بیماران مبتلا به آرتریت، اکثراً آسپرین و یا سایر

<sup>101</sup> Deficiency

<sup>102</sup> Erythrocyte Sedimentation Rate

<sup>103</sup> Complete Blood Count

<sup>104</sup> Normochromic

<sup>105</sup> Normocytic

انواع داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی<sup>۱۰۶</sup> را مصرف می‌کنند که به دلیل عوارض جانبی این داروها بر دستگاه گوارش، این بیماران را مستعد خونریزی می‌نماید.

## مطالعه بیشتر

### بیماری‌های عضلانی - اسکلتی ناشی از بروز پاسخ‌های ایمنی

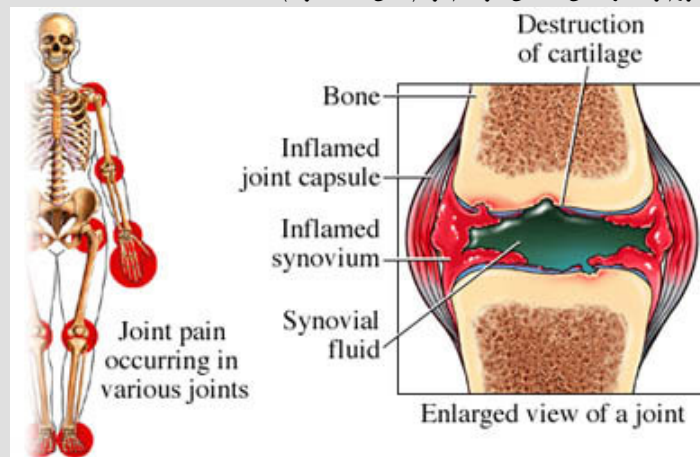
به طور کلی، این بیماری‌ها بر حسب ابتلا چند و یا یک عضو یا بافت، به دو دسته سیستمیک و موضعی تقسیم‌بندی می‌شوند. در ابتدا به شرح بیماری‌های سیستمیک و سپس به شرح بیماری‌های موضعی پرداخته شده است.

#### آرتریت روماتوئید

یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمن است و به عنوان یک اختلال التهابی مزمن و سیستمیک به حساب می‌آید. اتیولوژی دقیق آن مشخص نیست. تصور بر این است که یک فرد مستعد از لحاظ ژنتیک، در صورت قرار گرفتن در معرض یک پاتوژن ناشناخته (آنتی‌ژن)، واکنش‌های ایمنی مستمر و مداوم از خود نشان می‌دهد که به بروز بیماری می‌انجامد. از جمله می‌توان به تولید اتو آنتی‌بادی علیه IgG یا همان فاکتور روماتوئید (RF) اشاره کرد.

نقش RF در ایجاد آرتریت روماتوئید همچنان مشخص نیست، البته عقیده بر این است که این اتو آنتی‌بادی مستقیماً باعث تخریب مفاصل نمی‌شود، اما از طریق تشدید التهاب می‌تواند در امر تخریب مفاصل همکاری نماید. تیتراژ RF در ارتباط با فعالیت بیماری نیست اما عموماً تصور می‌شود که تیتراژهای بالاتر RF به همراه انواع شدیدتر این بیماری هستند.

تولید مستمر اتو آنتی‌بادی‌ها و اتصال آنها به آنتی‌ژن‌های مربوطه به تشکیل مقادیر بالایی از کمپلکس‌های ایمنی منجر می‌شود که در محل اتصال غضروف به استخوان رسوب می‌کنند و زمینه‌ساز بروز واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III می‌شوند که تخریب بافت غضروف و استخوان را به دنبال دارد و در نتیجه آن، شاهد تورم و تغییر شکل مفاصل خواهیم بود (شکل‌های ۹۸ و ۹۸).



شکل ۸- نمایی از التهاب یکی از مفاصل درگیر آرتریت روماتوئید

<sup>106</sup> Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)



شکل ۹- تخریب مفاصل دست‌ها در نتیجه رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید

از جمله عواملی که در اتیولوژی این بیماری نقش دارند، میتوان به موارد زیر اشاره کرد: ژنتیک- به ویژه به همراهی آن با HLA-DR1, DR4 اشاره شده است. عوامل عفونی- نظیر<sup>107</sup> EBV، پاروویروس<sup>108</sup>، لنتی ویروس<sup>109</sup>، مایکوپلاسما<sup>110</sup> و یرسینیا<sup>111</sup>. عقیده بر این است که این عوامل عفونی، بر قابلیت پاسخ‌دهی سلول‌های T اثر می‌گذارند. البته تاکنون هیچ عاملی را به عنوان عامل مسبب اصلی این بیماری شناسایی نکرده‌اند. پروتئین‌های شوک حرارتی<sup>112</sup> (HSPs)- خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که توسط تمام گونه‌های جانوری در پاسخ به استرس ساخته می‌شوند و از لحاظ ترتیب اسیدهای آمینه آنها میان گونه‌های جانوری مختلف شباهت وجود دارد، به عنوان مثال بین HSP‌های مایکوپلاکتريوم توبرکلوزیس<sup>113</sup> و HSP‌های انسان، حدود ۶۵٪ شباهت وجود دارد، این امر شاید باعث شود تا آنتی‌بادی یا سلول‌های T اختصاصی علیه HSP‌های این میکرب با HSP‌های انسان واکنش متقاطع<sup>114</sup> نشان دهند.

#### نقش پاسخ‌های ایمنی در بروز RA

بر اساس شواهد موجود، سلول‌های T، به ویژه سلول‌های CD4<sup>+</sup> T نقشی اساسی در آغاز نمودن پاسخ‌های ایمونولوژیک در این بیماری دارند. همراهی این بیماری با HLA-DR1, DR4 خود دلیل دیگری برای نقش مهم این سلول‌ها است، چرا که این مولکول‌های HLA، فقط در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های CD4<sup>+</sup> T نقش دارند. نقش سایتوکاین‌ها: به دلیل اختلال در تنظیم سیستم ایمنی، شاهد تولید زیاده از حد سایتوکاین‌های التهابی نظیر<sup>115</sup> TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1،<sup>116</sup> GM-CSF<sup>117</sup> و IL-18،<sup>118</sup> خواهیم بود که نقش مهمی در این میان دارند. از بین سایتوکاین‌های فوق، به نظر می‌رسد که در پاتوژنز RA، نقش IL-1 و TNF- $\alpha$  مهم‌تر از سایرین باشد. شایان ذکر است که این دو سایتوکاین اثرات یکدیگر را تقویت می‌نمایند و از طریق تحریک کموتاکسی سلول‌های التهابی، باعث افزایش جذب آنها به موضع التهاب شده، همچنین از طریق افزایش نفوذ پذیری رگ‌های خونی و تولید میانجی‌های<sup>118</sup> التهابی موجب تقویت التهاب می‌گردند. از لحاظ القای اثرات تخریبی در جریان RA، نقش IL-1 مهم‌تر از TNF- $\alpha$  است، در حالیکه از نقطه نظر به جا گذاشتن اثرات تکثیری به روی سلول‌ها و برانگیختن التهاب، نقش TNF- $\alpha$  مهم‌تر می‌باشد. همچنین در بیماران مبتلا به RA، به تولید زیاده از حد IL-6 نیز برخورد شده که شاید بتوان از این طریق، افزایش در تعداد پلاکت‌ها، میزان<sup>119</sup> CRP (یکی از پروتئین‌های فاز حاد التهاب) و گاماگلوبولین‌ها را توجیه کرد. تغییرات تخریبی غضروف و استخوان

<sup>107</sup> Epstein Bar Virus

<sup>108</sup> Parvovirus

<sup>109</sup> Lentivirus

<sup>110</sup> Mycoplasma

<sup>111</sup> Yersinia

<sup>112</sup> Heat Shock Proteins

<sup>113</sup> Mycobacterium Tuberculosis

<sup>114</sup> Cross Reaction

<sup>115</sup> Interleukin-1

<sup>116</sup> Tumor Necrosis Factor-alpha

<sup>117</sup> Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

<sup>118</sup> Mediators

<sup>119</sup> C-Reactive Protein

تخریب غضروف، عمدتاً ناشی از اثر پروتئازهای بافت همبند است که توسط بافت‌های سینه‌ویال و کندروسیت‌ها تولید می‌شود. در روند تغییرات تخریبی استخوان، برای استئوکلاست مهم‌ترین نقش را قائل هستند. سایر سلول‌های التهابی نیز نظیر ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها قادر به القای یکچنین اثراتی هستند ولی اهمیت آنها به اندازه استئوکلاست نیست. البته ماکروفاژها، فیبروبلاست‌های سینه‌ویال و کندروسیت‌ها، از طریق تولید سایتوکاین‌های القاکننده تحلیل استخوان و فاکتورهای رشد همانند IL-1، TNF، IL-11 و M-CSF می‌توانند زمینه‌ساز فعالیت و افزایش تشکیل استئوکلاست‌ها شوند. همچنین تحقیقات اخیر بیانگر این مطلب بوده‌اند که بروز RANKL در بافت‌های سینه‌ویال مبتلایان به RA به شدت افزایش می‌یابد، در حالی که در بافت‌های سینه‌ویال طبیعی به آن برخورد نمی‌شود. این افزایش بروز RANKL را می‌توان در فیبروبلاست‌ها و سلول‌های T سینه‌ویال مشاهده کرد، لذا این فرض مطرح می‌شود که این سلول‌ها می‌توانند در تشکیل و تمایز استئوکلاست‌ها در موضع تخریب استخوان نقش داشته باشند. بدین ترتیب می‌توان برای RANKL اهمیت پاتوفیزیولوژیک زیادی را در زمینه تخریب مفاصل در موارد آرتریت قائل شد.

#### یافته‌های آزمایشگاهی

به بالا بودن میزان فاکتور روماتوئید (RF) می‌توان اشاره کرد که عمدتاً مشتمل بر آنتی‌بادی‌هایی از کلاس IgM است که علیه قسمت FC از IgG ایجاد می‌شوند. در ۸۰٪ از بیماران دچار RA به آن برخورد می‌شود و سطح آن در ارتباط مستقیم با شدت بیماری است. در ۵٪ افراد سالم نیز به حضور آن برخورد می‌شود و با افزایش سن بر میزان آن افزوده می‌گردد، به طوری که ۲۰-۱۰٪ از افراد بالای ۶۵ سال نیز دارای RF هستند. اندازه‌گیری میزان اجزای کمپلمان (C3 و C4) و کمپلکس‌های ایمنی موجود در گردش خون<sup>120</sup> (CIC) کمک زیادی به تشخیص نمی‌کند.

#### لوپوس سیستمیک اریتماتوز (SLE)

به صورت بروز التهاب در چند عضو یا بافت (نظیر کلیه، پوست، قلب، چشم، سیستم عصبی مرکزی، مفاصل) مشخص می‌شود.

#### عوامل ایجاد کننده:

(۱) برهم خوردن نظم سیستم ایمنی: الف- تولید مقادیر زیاد از اتو آنتی‌بادی که از طریق القای واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ‌های II یا III منجر به آسیب بافت‌ها می‌شود.

ب- تغییر در مکانیسم‌های تنظیم‌کننده ایمنی نظیر کاهش تعداد یا اختلال در عملکرد سلول‌های T

#### تنظیم کننده<sup>۱۲۱</sup>

(۲) ژنتیک: حدود ۱۰٪ افراد سابقه ابتلا فامیلی دارند. در این میان، به ویژه روی مولکول‌های HLA تأکید شده است. از جمله HLA‌های متداول در این بیماری می‌توان به HLA-DR3 و HLA-B8 اشاره کرد.

(۳) نقش استروژن: شانس ابتلا زنان در سنین قبل از بلوغ و یا یائسگی مشابه مردان است. ضمن آنکه مردانی که مبتلا به لوپوس می‌شوند، دارای غلظت‌های بالاتری از متابولیت‌های استروژن هستند.

(۴) عفونت: نظیر عفونت‌های ویروسی که در این زمینه، به عنوان یک محرک غیر اختصاصی سیستم ایمنی عمل می‌کنند.

(۵) داروها: به داروهایی همانند داروهای پایین آورنده فشارخون، داروهای ضد آرتیمی و قرص‌های ضد بارداری اشاره می‌شود. شایان ذکر است که در لوپوس ناشی از داروها، معمولاً به آنتی‌بادی‌های ضد هیستون‌ها برخورد می‌شود.

#### یافته‌های آزمایشگاهی

از لحاظ آزمایشگاهی به تیترا بالایی از ANA برخورد می‌شود، در بعضی از بیماران مبتلا به SLE در صورت پسرقت بیماری (چه به صورت خود به خود و چه در نتیجه درمان) نتیجه آزمایش ANA منفی میشود. در ۲۰-۱۰٪ موارد یک نتیجه مثبت ANA به صورت منفی درمیآید، البته این درصد میتواند تا ۵۰-۳۰٪ افزایش یابد که این امر در بیمارانی که دچار نارسایی کلیوی و تحت درمان دیالیز هستند، دیده میشود.

البته این نکته را باید خاطر نشان ساخت که در بعضی از مبتلایان به SLE که علائم بالینی پسرقت را از خود نشان میدهند، همچنان به تیتراهای بالایی از ANA برخورد میشود که این تیترا بالا و ثابت از ANA به عنوان شاخصی جهت آغاز درمان به حساب نمیآید. تیتراهای کمتر از ۱/۴ یا ۱/۲ IU/ml<sup>122</sup> (واحد بین المللی بر میلی لیتر) به عنوان نرمال تلقی میشوند. در صورتی که در مورد یک بیمار با ANA مثبت، پزشک به SLE مشکوک شده باشد، سپس درخواست انجام سایر آزمایشات سرولوژیک می‌شود. نظیر آنتی بادی علیه DNA دو زنجیره ای و آنتی‌بادی ضد Sm اندازگی Anti-ds DNA، C3 و C4 می‌تواند در پیگیری وضعیت بیمار مفید باشد. یکی دیگر از یافته‌های آزمایشگاهی در SLE، حضور سلول‌های LE است.

#### میاستنی گراویسی

بیماران مبتلا به این بیماری، به تولید اتوآنتی‌بادی علیه گیرنده استیل کولین می‌پردازند. با توجه به اینکه استیل کولین به‌عنوان یک نوروترانسمیتر در انتقال پیام عصبی از عصب به عضله نقش دارد، بنابراین در این بیماران، آنتی‌بادی ساخته شده علیه گیرنده استیل کولین با استیل کولین جهت اتصال به گیرنده رقابت می‌نماید. با اشغال گیرنده توسط آنتی‌بادی، دیگر استیل کولین قادر به القای اثر خود نخواهد بود که با نرسیدن

<sup>120</sup> Circulated Immune Complexes

<sup>121</sup> Regulatory

<sup>122</sup> International Unit/Milliliter



پیام از عصب به عضله، عضله به تدریج دچار تحلیل می‌شود. در بدو امر، این تحلیل در عضلات صورت مشاهده می‌شود، سپس به سمت گردن پیشرفت کرده و در نهایت می‌تواند عضلات حرکتی سایر قسمت‌های بدن را نیز گرفتار کند.

### پلی‌میوزیت<sup>123</sup> (PM) / درماتومیوزیت<sup>124</sup> (DM)

از جمله اختلالات التهابی عضلانی هستند و علت آنها ناشناخته می‌باشد. در PM به نکرور عضلانی برخورد می‌شود که به واسطه فعالیت سلول‌های T CD8<sup>+</sup> به وجود می‌آید. در واقع، PM بیشتر به عنوان یک بیماری موضعی به حساب می‌آید تا یک بیماری سیستمیک. در حالیکه در بروز DM، رسوب کمپلکس‌های ایمنی (واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III) در عروق خونی اطراف فاسیای<sup>125</sup> عضله و فعالیت سلول‌های T CD4<sup>+</sup> نقش دارند. لذا در DM، علاوه بر علائم PM به راش<sup>126</sup> های جلدی خاص که مختص درماتومیوزیت هستند نیز برخورد می‌گردد.

یافته‌های آزمایشگاهی

از جمله اتوآنتی‌بادی‌هایی که در سرم بیماران یافت می‌شوند می‌توان به ANA، Anti-Jo-1، Anti-Mi-2 و سایر آنتی‌بادی‌های اختصاصی میوزیت برخورد کرد.

### بیماری مختلط بافت همبند<sup>127</sup> (MCTD)

در واقع، مجموعه‌ای از SLE، RA، اسکلرودرما<sup>128</sup> و پلی‌میوزیت<sup>129</sup> است. شایان ذکر است که در بروز اسکلرودرما، التهاب نقشی ندارد و لذا به دلیل آنکه عوامل سیستم ایمنی در ایجاد آن دخالتی ندارند، به شرح آن پرداخته نمی‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی

در این بیماری به تیترا بالایی از آنتی‌بادی ضد ریبو نوکلئوپروتئین (Anti-RNP) برخورد می‌شود. همچنین می‌توان به ANA برخورد کرد، اما آنتی‌بادی علیه DNA دو رشته‌ای، Sm و هیستون‌ها حضور ندارد.

### سندرم آنتی فسفو لیپید آنتی‌بادی

یک اختلال سیستمیک عروقی است که به صورت ترومبوزهای متعدد عروقی (چه وریدی و چه شریانی) مشخص می‌شود. این بیماران دارای اتوآنتی‌بادی‌هایی هستند که در فعالیت سیستم انعقاد خون، اختلال ایجاد می‌کنند. به دو شکل اولیه و ثانویه دیده می‌شود. به شکل ثانویه آن می‌توان در موارد زیر برخورد کرد: SLE، بدخیمی‌ها، عفونت‌ها (هپاتیت C، سل، منونوکلئوز عفونی<sup>130</sup> و ایدز) و مصرف داروهایی نظیر هیدرالازین<sup>131</sup>، پروکائین آمید<sup>132</sup>، فنیوتین<sup>133</sup>، کینیدین<sup>134</sup>.

یافته‌های آزمایشگاهی

در آزمایش خون این بیماران، می‌توان به حضور آنتی کوآگولان لوپوسی<sup>135</sup> یا آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین<sup>136</sup> برخورد نمود. همچنین این بیماران علاوه بر ترومبوسیتوپنی، ممکن است به آنمی همولیتیک و نوتروپنی نیز دچار باشند.

### سندرم شوگرن

یک بیماری خودایمن مزمن است که با انفیلتراسیون<sup>137</sup> سلول‌های T CD4<sup>+</sup> و CD8<sup>+</sup> مشخص می‌شود که به تخریب غدد اشکی و بزاقی می‌انجامد و در نتیجه آن، شاهد خشکی چشم و خشکی دهان خواهیم بود. این سندرم ممکن است که به صورت موضعی تظاهر یافته یا اینکه به لحاظ تعدد اعضای گرفتار، به صورت یک اختلال سیستمیک تظاهر یابد که در این صورت، علاوه بر خشکی دهان و چشم، شاهد درد مفاصل و آرتрит، بیماری کلیوی، پورپورا، واسکولیت سیستمیک، بیماری منتشر ریه و لنفوم نیز خواهیم بود.

یافته‌های آزمایشگاهی

<sup>123</sup> Polymyositis

<sup>124</sup> Dermatomyositis

<sup>125</sup> Fascia

<sup>126</sup> Rash

<sup>127</sup> Mixed Connective Tissue Disease

<sup>128</sup> Scleroderma

<sup>129</sup> Polymyositis

<sup>130</sup> Infectious mononucleosis

<sup>131</sup> Hydralazine

<sup>132</sup> Procainamide

<sup>133</sup> Phenytoin

<sup>134</sup> Quinidine

<sup>135</sup> Lupus Anticoagulant

<sup>136</sup> Anti-Cardiolipin Antibody

<sup>137</sup> Infiltration

آنتی‌بادی‌هایی که در این سندرم دیده می‌شوند، عبارتند از: ANA و RF، Anti-Ro، Anti-La

### واسکولیت

به صورت التهاب و نکروز عروق خونی است که به ایسکمی<sup>۱۳۸</sup> و نکروز بافت منجر می‌شود. در بروز آن واکنش‌های ازدیاد حساسیت نقش دارند به طوری که انواع واسکولیت، براساس نوع واکنش ازدیاد حساسیت و همچنین بر اساس اندازه رگ درگیر، با یکدیگر تفاوت دارند. به عنوان مثال، در واسکولیت Churg-Strauss که در رگ‌های خونی کوچک اتفاق می‌افتد، واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I نقش دارد. در حالیکه، آرتریت سلول غول آسا<sup>۱۳۹</sup> یا آرتریت تمپورال<sup>۱۴۰</sup> رگ‌های خونی بزرگ را گرفتار می‌سازند و در بروز آنها واکنش ازدیاد حساسیت تیپ IV نقش دارد.

انواع مهم واسکولیت عبارتند از:

واسکولیت جلدی:

شایع‌ترین نوع واسکولیت است که در نتیجه بروز انواع واکنش ازدیاد حساسیت نسبت به داروها، عفونت، بدخیمی‌ها و یا در نتیجه بیماری‌هایی نظیر SLE و RA در رگ‌های خونی کوچک به وجود می‌آید.

گرانولوماتوز وگنر<sup>۱۴۱</sup>:

همانگونه که از نام آن پیداست، به لحاظ بروز التهاب گرانولوماتوز در شریان‌های کوچک یا متوسط و وریدهای دستگاه تنفس و کلیه‌ها به وجود می‌آید. در خون مبتلایان، به اتوانتی‌بادی‌های c-ANCA (یا Anti-PR3<sup>۱۴۲</sup>) و p-ANCA (یا Anti-MPO<sup>۱۴۳</sup>) برخورد می‌شود که میزان c-ANCA به مراتب بالاتر است.

پلی‌آرتریت ندوزا<sup>۱۴۴</sup> (PAN):

اکثراً عروق خونی با اندازه متوسط مربوط به مفاصل، کلیه‌ها، اعصاب محیطی، دستگاه گوارش و پوست را متأثر می‌سازد. در بروز آن، برای واکنش ازدیاد حساسیت تیپ III نقش مهمی را قائل هستند و عقیده بر این است که این بیماری در برخی از افراد ناقل ویروس هپاتیت B روی می‌دهد. در این افراد، آنتی‌بادی تولید شده بر علیه آنتی‌ژن HBS، با این آنتی‌ژن، کمپلکس تشکیل داده و به دنبال رسوب این کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی در عروق خونی، شاهد بروز بیماری خواهیم بود.

### آرتریت راکتیو<sup>۱۴۵</sup>

نامی ژنریک برای موارد بروز آرتریت به دنبال عفونت است، نظیر تب رماتیسمی. در این موارد، بروز آرتریت به دلیل فعالیت میکروارگانیسم نیست بلکه به خاطر بروز واکنش التهابی نسبت به عفونت است، چرا که کشت مایع سینوویال عاری از میکرب است. شایان ذکر است که در حدود ۴۰٪ بیماران، همراهی با HLA-B27 ملاحظه شده است.

### سندرم لمبرت-ایتون<sup>۱۴۶</sup>

در این سندرم نیز به ضعف عضلانی برخورد می‌شود که علت آن، اختلال در آزاد شدن استیل کولین از نورون‌هاست. دلیل این امر، تولید اتوانتی‌بادی علیه اجزایی از کانال‌های کلسیم (شکل ۱۴) و یا علیه یک پروتئین موجود در وزیکول‌های محل سیناپس عصب به عضله، به نام سیناپتوتاگمین<sup>۱۴۷</sup> می‌باشد.

<sup>138</sup> Ischemia

<sup>139</sup> Giant Cell Arteritis

<sup>140</sup> Temporal Arteritis

<sup>141</sup> Wegener's Granulomatosis

<sup>142</sup> Anti-Proteinase 3

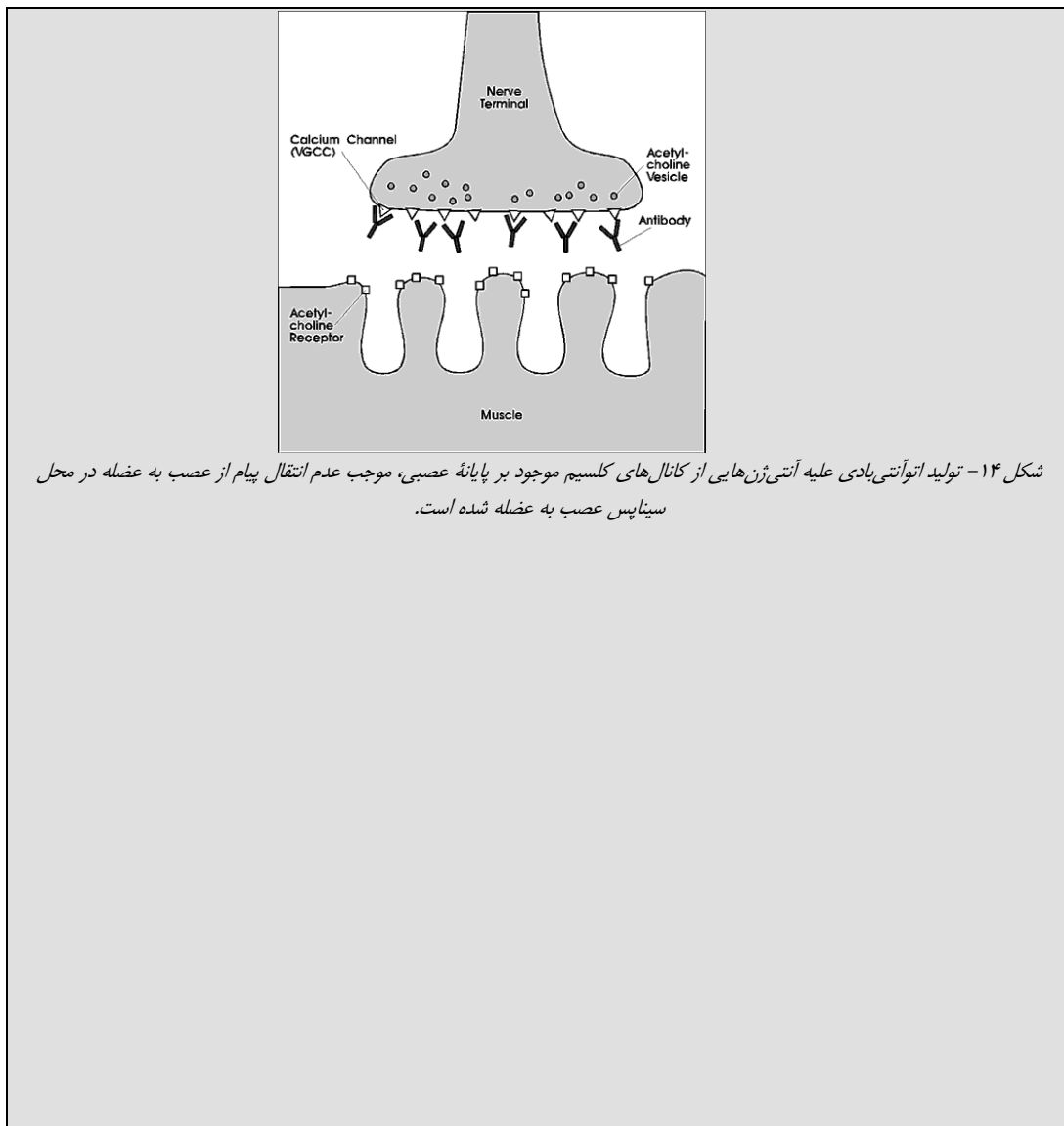
<sup>143</sup> Anti-Myeloperoxidase

<sup>144</sup> Poly Arteritis Nodosa

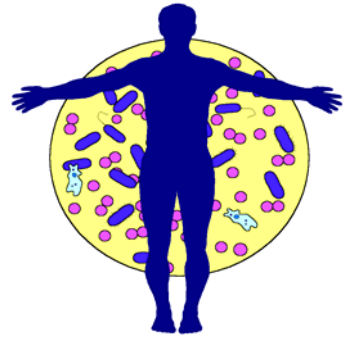
<sup>145</sup> Reactive Arthritis

<sup>146</sup> Lambert Eaton Syndrome

<sup>147</sup> Synaptotagmin



شکل ۱۴- تولید اتوانتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌هایی از کانال‌های کلسیم موجود بر پایانهٔ عصبی، موجب عدم انتقال پیام از عصب به عضله در محل سیناپس عصب به عضله شده است.



## فصل ۹

# میکرو ب شناسی

**اهداف:**

پس از یادگیری و آشنایی با اندامهای اسکلتی - عضلانی دانشجو باید با موارد زیر آشنایی کلی داشته باشد.

- ۱- شناسایی میکروارگانیزمهای ایجاد کننده عفونتهای اسکلتی-عضلانی
- ۲- شناسایی تغییرات ناشی از عفونتها در اندامها و بافتهای اسکلتی - عضلانی
- ۳- شناسایی کلی انواع عفونتهای اسکلتی - عضلانی
- ۴- شناسایی علایم بالینی عفونتهای اسکلتی - عضلانی

### عفونتهای اسکلتی - عضلانی Musculoskeletal infections

عفونتهای مختلفی مانند آرتریت های عفونی ، استئومیلیت ها « میوزیتها گانگرنها و توبرکولوز اسکلتی را میتوان درگیری مستقیم دستگاه اسکلتی عضلانی دانست که آمار قابل توجهی از شیوع و احیانا " مرگ ومیر را تشکیل می دهند. بعلاوه بعضی از بیماریها بدون حضور عامل عفونی در محل توسط سموم خود دستگاه حرکتی را تحت تاثیر قرار میدهند مانند بوتولیسم و کزاز.

**طبقه بندی:**

بیشتر عفونتهای اسکلتی - عضلانی توسط انواع باکتریهای هوازی - بیهوازی و هوازی - بیهوازی اختیاری و مایکوباکتریومها ایجاد میشوند. قارچها و ویروسها نقش کمتری در این نوع عفونتها دارند. انواع این عفونتها عبارتند از :

- ۱- آرتریت سپتیک
- ۲- عفونتهای استخوانی و مفصلی ناشی از حضور اشیاء خارجی یا پروتزها.
- ۳- استئومیلیت ها
- ۴- میوزیتها
- ۵- گانگرنها

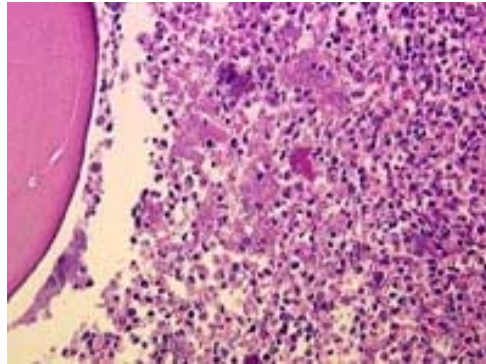
**آرتریتها :**

مفاصل در اثر جریان خون ، ضربه ها و جراحی ها آلوده میشوند . گاهی باکتریهای موجود در گردش خون بنابر دلایلی مانند ضربه در مفصلها جایگزین میشوند و باعث ایجاد آرتریت چرکی یا آرتریت سپتیک میشوند که با علائم درد ، التهاب ، تب و محدودیت حرکت همراه هستند . در این مرحله باکتری را می توان از رسوب مایع مفصلی جدا کرد. متداولترین باکتری در این موارد استافیلوکوکوس ارئوس می باشد.

**استئومیلیت ها:**

همانند مفاصل ممکن است ناشی از عفونت بافتهای مجاور ، بدنال شکستگی ها یا جراحیهای ارتوپدی و یا از طریق میکروبیهای گردش خون بوجود آیند.

متداولترین استئومیلیت های حاصل از گردش خون مربوط به استافیلوکوک اورئوس می باشد. در حالیکه در موارد انتقال عفونت از بافتهای مجاور عموماً عفونت به شکل Mixed همراه باسیلهای گرم منفی وگاهی آمیخته با بیهوازیها می باشند (شکل ۱). التهاب ناشی از این عفونتها مربوط به تهاجم باکتری است.



شکل ۱- منظره میکروسکوپی استئومیلیت

### توبرکولوز:

توبرکولوز اسکلتی به احتمال زیاد ثانویه بوده و مربوط به حضور باسیلها در جریان خون بعد از اولین دوره آلودگی شخص می باشد. در بعضی موارد سرایت بیماری به استخوان در نتیجه درناژ از سایر قسمتهای آلوده مانند پلور و یا کلیه ها می باشد. عامل این عفونت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است.

### عفونتهای مایکوباکتریایی غیر توبرکولوزی:

گاهی مایکوباکتریومهای آتی پیک مانند *M. avium*, *M. Marinum*، و غیره باعث این نوع عفونتها می شوند که بر درمانهای متداول برای سل جواب نمیدهند.

### گانگرنها:

عامل این بیماری بیشتر کلستریدیوم پرفرانژانس و گاهی هم کلستریدیومهای دیگر می باشد باکتری در شرایط بیهوای رشد می کند و با تولید سموم مختلف باعث نکروز بافت و عضلات میشود (شکل ۲).



شکل ۲- گانگرن دست و پا

### میوز تپها:

عفونت مربوط به عضلات هستند که شیوع کمتری نسبت به عفونتهای ذکر شده دارند اما در صورت وقوع گروه وسیعی از میکروارگانیسرها از قبیل باکتریها ، مایکوباکتریومها ، قارچها ، ویروسها و بعضی از انگلها می توانند در ایجاد آنها دخیل باشند (شکل ۳).



### شکل ۳- میوزیت

#### پیومیوزیتها:

عفونت حاد باکتریال اسکلتی - عضلانی هستند که معمولاً توسط استافیلوکوک اورئوس ایجاد می شوند و با درد موضعی عضلانی و التهاب مشخص میشوند.

#### تتانوس یا کزاز:

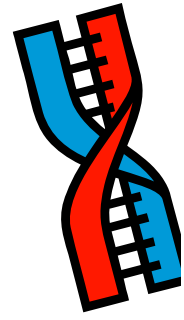
نوع بیماری: بیماری ناشی از کلستریدیوم تتانی می باشد که با گرفتگی عضلات یا کزاز همراه است. پاتوژن: علائم بیماری مربوط به یکنوع نوروتوکسین (تتانوسپاسمین) یا اگزوتوکسین حاصل از باکتری می باشد. انتقال از راه ورود اسپورها از پوست و زخمهای موضعی ایجاد میشود. سم باکتری از راه خون به گیرنده های گانگلیوزیدی رسیده و باعث وقفه در ترشح نوروترانسمیتر گلی سین میشود. در نتیجه ایجاد علائم عضلانی و کزاز می شود.

#### بوتولیسم

یکنوع مسمومیت غذایی است که در اثر رشد بیهوازی کلستریدیوم بوتولینوم در مواد غذایی از قبیل کنسروها ایجاد میشود. بیماری بیشتر در پرندگان و پستانداران ایجاد میشود ولی بندرت در انسان بوجود می آید. علائم بیماری مربوط به ایجاد یکنوع سم غیر فعال است که در بدن در اثر پروتئازها فعال شده است از راه دستگاه گوارش به گردش خون واز آنجا به سیناپس های عصبی عضلانی رسیده و باعث وقفه در فعالیت استیل کولین میشود. در نتیجه فلج عضلانی و نهایتاً منجر به مرگ در اثر توقف تنفس می شود.

#### فرانسها:

- 1- Mandel Douglals Bennett. Principles and practice of infectious Diseases , third Edition 1990-812.
- 2- Sherris Medical Microbiology , An Introduction to Infectious Diseases third Edition, 1995-737.
- 3- Mims Phayfair Ritt Wiliams, Medical Microbiology second Edition , 1998-313.
- 4- Robert W, Bauman Microbiology . 2004-536 .
- 5- Jawetz , Melnik ,Adelberg,s , medical microbiology 23 th Edition . 2004-750.



فصل ۱۰

ژنتیک



**اهداف:**

هدف از تدریس بخش هایی از مباحث ژنتیک، آشنایی دانشجویان با توارثی و یا غیر توارثی بودن سندرمها در بحث اسکلتی عضلانی می باشد و همچنین چگونگی مشاوره دادن به بیماران خود در بیمارستان می باشد.

**سندروم اکندروپلازی : Achondroplasia Syndrome**

بچه ای ۱۰ ساله ( هر دو جنس ) با علائم واضح سندرومی از قبیل سر بزرگ ، پل بینی فرورفته ، براکی سفالی و کوتولوگی به کلینیک مشاوره ژنتیک مراجعه کرده است .

این کودک به علت نقض استخوان سازی داخل غضروفی و داخل غشائی به این بیماری مبتلا شده است . کوتولوگی بعلت موتاسیون نقطه ای و جهش تبدیل شدن باز آلی  $G \rightarrow A$  و یا  $G \rightarrow C$  در جایگاه ژنی بازوی بلند کروموزوم شماره ۴ اتفاق می افتد ، توارث این بیماری به صورت اتوزومال غالب می باشد و ۹۰٪ این بیماران بعلت بالا بودن سن والدین بدنیا می آیند . فقط ۱۰٪ این بیماران طی یک روند وراثتی اتوزومال غالب بدنیا می آیند ، در تشخیص پیش از تولد بطریق سونوگرافی در ۳ ماهه دوم حاملگی این سندروم با اندازه گیری طول فمور قابل شناسایی است .



**سندرم اهلر دانلوس: Ehler Danlos Syndrome**

کودکی (در هر دو جنس) با مشخصات مفاصل بیش از حد متحرک، پوست بیش از حد قابل کشش و مرطوب، شکنندگی پوست زیاد، پوست کبود، استئوپنی و شکننده بودن استخوان و لته های متورم و خون آلود به کلینیک آورده شده است: این کودک بعلت نقض آنژیمی که بصورت هتروژن در کروموزومهای ۱۷، ۲، ۷، X قرار گرفته بروز می کند. این سندرم در بعضی از مواقع که دامنه حرکتی مفاصل بیشتری است شبیه سندرمهای مارفان و مارفانوئید می باشد. این سندرم بصورت اختلاف ناهمگون ارثی به صورت ۹ تیپ دیده می شود و قبل از تولد در بعضی از تیپها که با نقض آنژیمی بیان می شود قابل تشخیص می باشد.

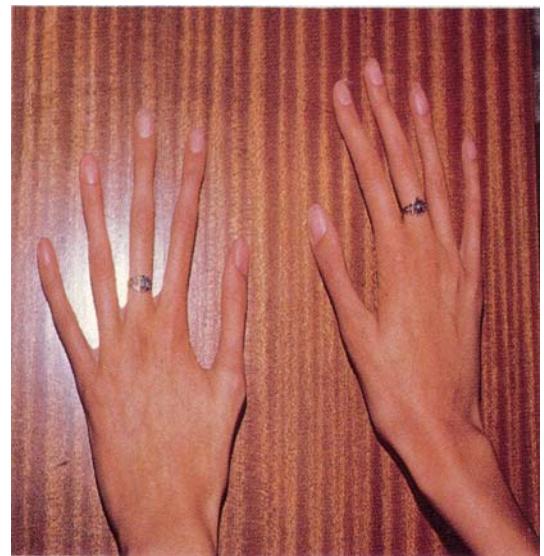
سندرم اهلر دانلوس تحت تاثیر ژنهای ناهمگون بروز می کند. این ژنها علت کمبود آنژیمهای از قبیل لیزیل - اکسیداز، لیزیل - هیدروکسیلاز - پروکلاژن پپتید و در از نوع IX نقض فیبرونکتین می باشد.



### سندرم مارفان Marfan Syndrome :

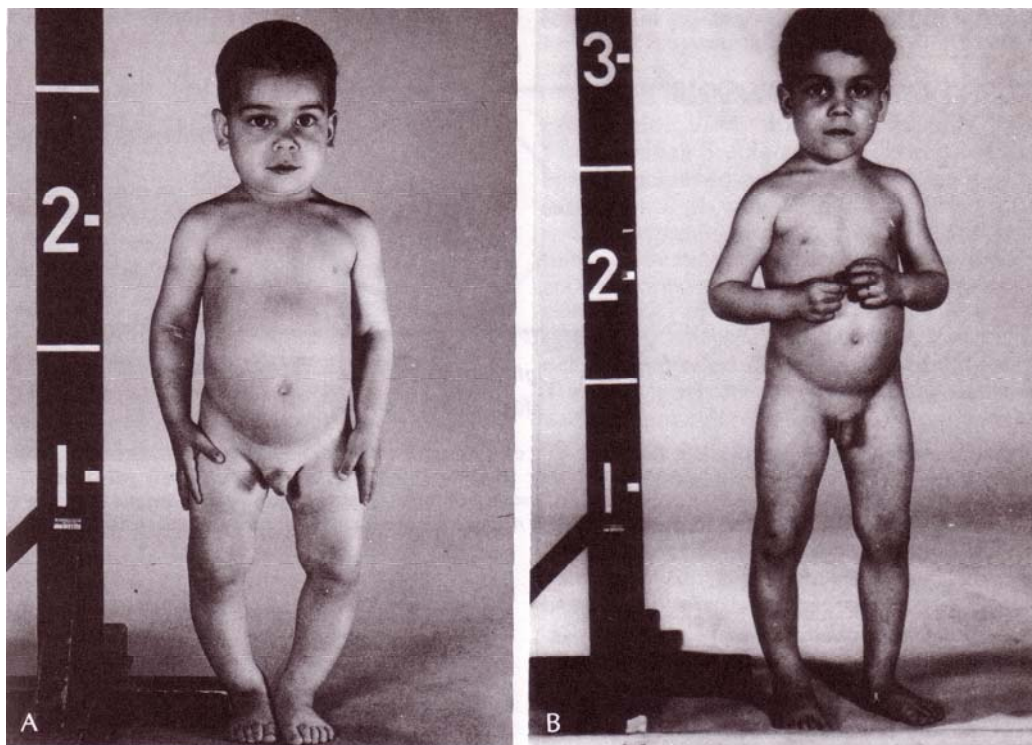
کودکی ( هر دو جنس ) با ۳ نقص عمده اسکلتی ، چشمی ( در رفتگی عدسی چشمی ) و قلبی عروقی ( اتساع آئورت صعودی و نارسائی دریچه میترا ل و آئوریسم دیسکانت آئورت ) و همچنین با نقوص اسکلتی از قبیل اندام های بلند ، انگشتان بلند و لاغر ، شلی رباطهای مفصلی ، صافی کف پا ، ژنورکوانتوم ، در رفتگی هیپ ، پیشانی برجسته ، ستون فقرات جسم مهره بلند و زوائد عرضی بلند ، خمیدگی پشت ( قوز ) و انحراف ستون فقرات ( اسکولیوز ) به کلینیک مشاوره ژنتیک آورده شده است .  
این کودک بلعت اشکال در بافت همبند و یا پیوندهای پایدار شیمیایی متقابل میان رشته های کلاژن به عدم تناسب اسکلتی مبتلا شده است .

این سندرم با توارث اتوزومی غالب و جایگاه ژن آن بصورت  $159^{21.1}$  می باشد . تولید کلاژن در سطح سلول دچار اشکال است و نسبت میان کلاژن محلول و غیر محلول بر هم خورده است و کلاژن محلول بیشتر است .



**هیپوفسفاتازی Hypophosphatasia :**

پسری با سن کم را به درمانگاه آورده اند ، علائم بارز در این پسر ، فونتال قدامی برجسته ، دندانهای شیری را زود هنگام از دست داده است . این کودک به عفونتهای مختلف مبتلا بوده است و همچنین دارای مچ پهن می باشد .  
این کودک به علت اشکال آنزیمی ( کمبود فعالیت ) آکالین فسفاتاز سرمی و افزایش سطح فسفو اتانول آمین و پیروفسفاتهای غیر آلی در پلاسما افزایش یافته مبتلا شده است .  
توارث این بیماری بصورت وابسته به کروموزوم X غالب است و جایگاه آدرس ژنی بصورت  $XP^{22.1}$  می باشد . در نتیجه مادر مبتلای ناقل می تواند بیماری را به نصف فرزندان خودش انتقال دهد . علت اصلی بیماری رسوب کلسیم در ماده زمینه ای استخوانهای غضروفی ناکافی بوده و یا اینکه اصلا رسوب گذاری انجام نمی شود . سطح الکلین فسفا تاز و فسفو اتانول آمین در این نوع بیماری غیر طبیعی است .



### استئوزنریس ایمپرفکتا : Osteogenesis Imperfecta Syndrome

کودکی ( هر دو جنس ) با نقایص متعدد از قبیل کمانی بودن استخوانهای دراز ، استخوانهای بلند شکننده ، بد شکلی استخوانها اسکلا آبی ( بعضی از انواع این بیماری ) ، مشکل خنجر مانند تیپیا ، استخوانی بودن داخل غضروفی و داخل غشائی ، قد کوتاه ، ضعف و دندان زائی ناقص دندانها ، شلی رباطهای مفصلی ، دارای فتق ، ناشنوایی ، صورت مثلثی ، تعریق زیاد . این کودک بعلت اشکال در کلاژن ها بخصوص نوع I که عمده ترین پروتئین ساختمانی استخوان و سایر بافتهای فیروز به بدشکلی استخوانهایش مبتلا شده است .

این سندرم با تورات اتوزومال غالب بیان می شود و بیش از ۵۰ جهش یافت شده اند که ساخت ساختمان کلاژن نوع I را تحت تاثیر قرار می دهند . پرو کلاژن نوع I از دو زنجیره  $\alpha 2 - \alpha 1$  که وابسته به کروموزوم ۱۷ و ۷ ساخته می شود تشکیل یافته است .





# فصل ۱۱

## فیزیک پزشکی

## بیومکانیک سامانه ماهیچه ای – استخوانی

### اهداف این فصل:

- ۱- مروری بر مباحث پایه بیومکانیک
- ۲- آشنایی با خواص بیومکانیکی استخوان
- ۳- آشنایی با خواص بیومکانیکی غضروف
- ۴- آشنایی با خواص بیومکانیکی لیگامان
- ۵- آشنایی با خواص بیومکانیکی تاندون
- ۶- آشنایی با خواص بیومکانیکی ماهیچه

### ۱- مروری بر مباحث پایه

در ایستایی شناسی (استاتیک) اثر بارهای وارده را بر اجسام صلب یا تغییر شکل ناپذیر مطالعه می کنیم. **جسم صلب**<sup>۱</sup> یک واژه نسبی است که برای ساده کردن مسایل استفاده می شود. در مطالعه بر روی راه رفتن، استخوان ها را در مقایسه با بافت های نرم مفاصل، اجسام صلب در نظر می گیریم. زمانی که وزنه ای را در دست با بازوی باز شده نگه می داریم، گرانش زمین بر دست یک بردار نیروی<sup>۲</sup> رو به پایین به سمت مرکز زمین اعمال می کند. **فشار**<sup>۳</sup> میزان نیروی وارده بر یک سطح معین است. نیروی عکس العمل مفصلی در هر مفصل، بر سطح غضروف پخش می شود که فشار بر سطح غضروف را به وجود می آورد. **گشتاور نیرو**<sup>۴</sup> اثر نیرو در یک فاصله معین از نقطه اثر نیرو است. برای مثال، نیروی دو دست به فرمان ماشین، یک **گشتاور پیچشی** یا **تورک**<sup>۵</sup> ایجاد می کند. اما، وقتی نیرو موازی با محور یک ساختار وارد می شود، مثلاً نیروی وارده به یک پلاک تثبیت شکستگی برای خم کردن آن، **گشتاور خمشی**<sup>۶</sup> به وجود می آید. **بار**<sup>۷</sup> یک واژه کلی است که ممکن است شامل هر دو بردار نیرو و گشتاور شود.

همه ساختارها، یک قطعه لاستیک، تیبیا و بال یک هواپیما، هنگامی که در معرض بارگذاری قرار گیرند، تغییرشکل پیدا می کنند. ویژگی های تغییرشکل یک ساختار در پاسخ به بار وارده، متفاوت است. برای نمایش این ویژگی ها از **نمودار بار-تغییرشکل**<sup>۸</sup> استفاده می شود (شکل ۱). در این نمودار، بار وارده روی محور عمودی و تغییرشکل حاصله روی محور افقی رسم می شود. منحنی به دست آمده، منحنی بار-تغییرشکل نامیده می شود. نسبت بار به تغییرشکل که شیب این منحنی است را **سفتی**<sup>۹</sup> می گویند. این منحنی نه تنها تابع خواص ماده است، بلکه تابع ابعاد هندسی آن یعنی طول و سطح مقطع، و چگونگی توزیع ماده در مقطع نمونه نیز می باشد.

<sup>1</sup> Rigid body

<sup>2</sup> Force

<sup>3</sup> Pressure

<sup>4</sup> Moment of force

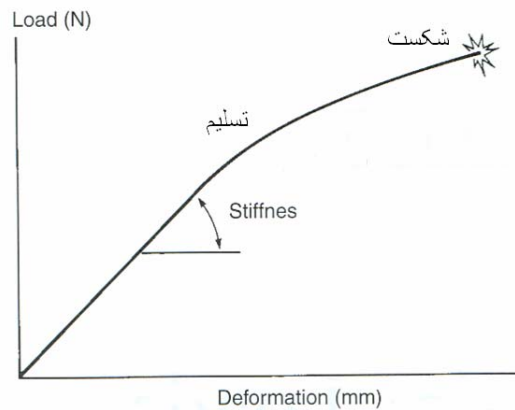
<sup>5</sup> Twisting moment or Torque

<sup>6</sup> Bending moment

<sup>7</sup> Load

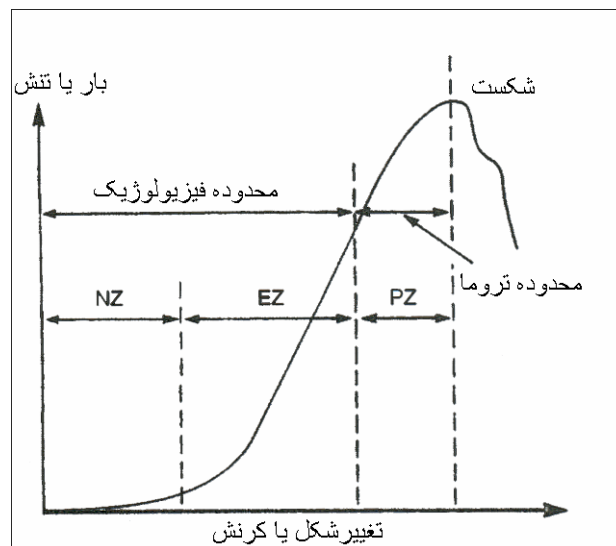
<sup>8</sup> Load-Deformation

<sup>9</sup> Stiffness



شکل ۱- منحنی بار- تغییرشکل (تنش - کرنش) بافت های زنده

منحنی بار- تغییرشکل به محدوده های متفاوتی تقسیم می شود. **ناحیه خنثی (NZ)**<sup>۱</sup> که شلی را نشان می دهد، **ناحیه کشسان (EZ)**<sup>۲</sup> که نشانه مقاومت بافت است و **ناحیه پلاستیک (PZ)**<sup>۳</sup> که مربوط به منطقه شکست های ریز و درشت است (شکل ۲).



شکل ۲- منحنی بار- تغییرشکل (تنش - کرنش) بافت های زنده

مفاهیم **تنش**<sup>۴</sup> و **کرنش**<sup>۵</sup> برای رسیدن به مشخصات خالص ماده که مستقل از اثرات ناشی از شکل هندسی و توزیع ماده می باشند، به کار می روند. **کرنش** به صورت تغییرشکل بر واحد طول و **تنش** به صورت بار بر واحد سطح تعریف می شوند. بنابراین ممکن است نمودار بار- تغییرشکل با تقسیم تغییرشکل بر طول اولیه و بار بر سطح مقطع اولیه نمونه، به **نمودار تنش - کرنش** برگردانده شود. این نمودار اساسی، خواص خالص ماده را مشخص می کند.

<sup>1</sup> Neutral zone

<sup>2</sup> Elastic zone

<sup>3</sup> Plastic zone

<sup>4</sup> Stress

<sup>5</sup> Strain



بحثی که در زیر می آید بطور مشابه برای کرنش به کار می رود. تنش دو نوع است: **عمودی** و **برشی**<sup>۱</sup>. با مشاهده مقطع نمونه ای نظیر استخوان، **تنش عمودی** عمود بر صفحه مقطع و **تنش برشی** موازی با مقطع است. بنابراین برای ارائه توصیف معناداری از تنش در نقطه ای از ساختار، ضروری است ابتدا راستای صفحه مقطع تعریف شود. بنابراین در یک مقطع عرضی (عمود بر محور یک ساختار)، تنش و کرنش عمودی در راستای محور ساختار و تنش برشی عمود بر این محور است. می توان تنش را به صورت بردار تصور نمود. یک صفحه با راستای دلخواه در نظر بگیرید که از نقطه ای از ساختار می گذرد. مؤلفه های بردار تنش که موازی با صفحه هستند، تنش های برشی و مؤلفه ای که عمود بر صفحه است تنش عمودی می باشند.

جسمی را که به دنبال باربرداری به اندازه اولیه اش برگردد **کشسان**<sup>۲</sup> می گویند. **ضریب کشسانی**، شیب منحنی تنش-کرنش است. مشابه ضریب کشسانی، **ضریب برشی**<sup>۳</sup> نیز نسبت تنش برشی به کرنش برشی است. زمانی که ماده ای فراتر از محدوده کشسانی اش بارگذاری شود، پس از باربرداری به اندازه اولیه اش برنمی گردد. در این صورت گفته می شود ماده تسلیم شده است، و نقطه متناظر آن در منحنی بار-تغییرشکل یا تنش-کرنش، **نقطه تسلیم**<sup>۴</sup> نامیده می شود. تنشی که در آن تسلیم اتفاق می افتد، **تنش تسلیم** نام دارد. اگر ماده بیش تر بارگذاری شود تا این که دچار شکست شود، بار شکست، **بار نهایی**<sup>۵</sup>، و تنش متناظر، **تنش نهایی** نامیده می شود. این بار یا تنش نشان دهنده **استحکام**<sup>۶</sup> تسلیم یا نهایی ماده است. **محدوده پلاستیک**<sup>۷</sup> ماده در بین نقاط تسلیم و شکست منحنی تنش-کرنش واقع می شود. هنگامی که ماده در محدوده پلاستیک باربرداری شود، از خود تغییرشکل دایم یا تغییرشکل پلاستیک نشان می دهد. این خاصیت ماده، **پلاستیسیته** نام دارد. آسیب های ناقص بافت نرم تغییرشکل باقیمانده ای را پس از یک کشش محکم نشان می دهند، که بیان گر این نکته است که بافت نرم تا محدوده پلاستیک کشیده شده است. این نوع آسیب ها به عنوان **آسیب های زیر شکستی**<sup>۸</sup> نامیده شده اند. پس از آسیب های زیر شکستی، سفتی مفصل کاهش می یابد و ممکن است حتی پس از ترمیم به مقدار اولیه برنگردد. مقدار کل تغییرشکلی که ماده می تواند تا قبل از شکست تحمل کند، ماده را به صورت **نرم** یا **ترد** مشخص می کند. به عنوان یک قانون کلی، ماده ای که کم تر از ۶٪ کرنش نماید، ترد در نظر گرفته می شود، در صورتی که بیش تر از ۶٪ نشان دهنده ماده نرم است. استخوان غشایی و متیل متاکریلیت موادی ترد هستند، در حالی که فولاد ضد زنگ و تیتانیوم موادی نرم می باشند.

بارگذاری ساختاری نظیر یک استخوان یا یک ماشین منجر به ایجاد تنش در آن ها می شود. عموماً "تنش ها از نقطه ای به نقطه دیگر به تدریج تغییر می کنند. اما ممکن است در شرایطی، تنش در نقطه معینی یا منطقه کوچکی بطور ناگهانی افزایش یابد. این اثر، **تمرکز تنش**<sup>۹</sup> نام دارد. این پدیده ناشی از تغییر ناگهانی در شکل یا خواص مواد یک ساختار یا هر دو است. گوشه تیز یک روزنه در استخوان یا نقطه تماس نوک یک میله کاشتنی لگن، مثال هایی در این مورد می باشند. این تنش های بالا ممکن است، به ویژه در بارگذاری های تکراری، منجر به شکست ناگهانی شوند.

**خستگی**<sup>۱۰</sup> پدیده ای است که در آن، بارهای نسبتاً کوچک که به صورت تکراری وارد می شوند، سبب شکست ساختار می گردند. چنین بارگذاری، ماده را در تنشی که بسیار کم تر از تنش نهایی آن است، دچار شکست می نماید. عمر خستگی، تعداد دوره های بارگذاری تا رسیدن به نقطه شکست می باشد، و وابسته به میزان تنش است. هر چه تنش کم تر باشد، تعداد دوره هایی که ماده می تواند تا قبل از شکست تحمل کند، بیش تر می شود. مقدار بار بیشینه که منجر به شکست خستگی نمی شود (در عمر مفید و ممکن یک ساختار)، حد خستگی یا حد دوام نام دارد.

<sup>1</sup> Normal and Shear

<sup>2</sup> Elastic

<sup>3</sup> Shear modulus

<sup>4</sup> Yield point

<sup>5</sup> Ultimate load

<sup>6</sup> Strength

<sup>7</sup> Plastic zone

<sup>8</sup> Subfailure injuries

<sup>9</sup> Stress concentration

<sup>10</sup> Fatigue

**ناهمسانی<sup>۱</sup>** مفهومی است که تغییر خواص مکانیکی یک ساختار در راستا های مختلف را مشخص می کند. فولاد ضد زنگ و تیتانیوم ناهمسان نیستند، در حالی که استخوان و لیگامان موادی به شدت ناهمسان می باشند. پر واضح است که استخوان و لیگامان در راستای طول خود در مقایسه با جهت های عرضی محکم تر هستند.

**ویسکوالاستیسیته<sup>۲</sup>** خواص مکانیکی وابسته به زمان در یک ماده را مشخص می کند. همه بافت های سامانه ماهیچه ای- استخوانی کم و بیش مشخصات ویسکوالاستیک از خود نشان می دهند. زمانی که یک فمور شکسته یا ستون مهره اسکولیوتیک تحت کشش قرار گیرد، حتی اگر بار کششی ثابت نگه داشته شود، به کش آمدن در طول زمان ادامه خواهد داد. این تغییر شکل ناشی از زمان در یک ماده ویسکوالاستیک، **خزش<sup>۳</sup>** نام دارد. اگر تغییر شکلی در ساختار ایجاد شده و سپس ثابت نگه داشته شود، همان رفتار ویسکوالاستیک آشکار می شود. وقتی نیرو به عنوان تابعی از زمان رسم شود، شاهد کاهش آن می باشیم. مشابه این مشاهده در فرآیند جراحی میله هارینگتون در ستون مهره ای اسکولیوتیک وجود دارد. پس از اتمام عمل جدا سازی مهره ها، اگر پس از گذشت زمان مشخصی، مثلاً "۵ تا ۱۵ دقیقه، این رویه ادامه پیدا کند، مقداری جداسازی اضافی ممکن است ایجاد شود. در طی این زمان، تنش ها و نیروها در ستون مهره ها، آسوده شده اند. این فرآیند، **آسودگی تنش<sup>۴</sup>** نام دارد. ویسکوالاستیسیته در بارگذاری و بار برداری های تکراری یک ساختار نیز بروز می نماید. چنان که دیده ایم، اگر ساختاری بارگذاری و سپس بار برداری شود، و هیچ تغییر شکل دایم نیابد، آنگاه یک ساختار کشسان است. اما اگر منحنی های بارگذاری و بار برداری در محدوده کشسان آن یکی نباشند، ماده ویسکوالاستیک است. یک ماده ویسکوالاستیک عموماً، حساسیت به **سرعت بارگذاری<sup>۵</sup>** یا تغییر شکل را از خود نشان می دهد. به عبارت دیگر، منحنی تنش- کرنش چنین ماده ای، بستگی به آهسته یا سریع بودن باری که به ماده وارد می شود دارد. وقتی استخوان یا لیگامان با سرعت های بارگذاری بالایی بارگذاری شوند، مستحکم تر و سفت تر خواهند بود.

**بار محوری<sup>۶</sup>** نیرویی است که به یک ساختار بلند در امتداد محورش وارد می شود، که می تواند فشاری یا کششی باشد. اگر نیروی وارده به ساختار، دقیقاً در وسط محور بلندش نباشد، تمایل به خم کردن ساختار دارد. این بار خمشی، **گشتاور خمشی<sup>۷</sup>** نامیده می شود. **بار پیچشی** یک بار چرخشی (گشتاور)، حول محور بلند ساختار است که تمایل به پیچاندن ساختار دارد. در مقابل بارهای محوری و پیچشی، که در تمام مقطع های یک ساختار بلند یکی هستند، بارهای خمشی، بسته به بازوی گشتاور نیروی بوجود آورنده خمش، تغییر می کنند.

**سفتی** یک خاصیت ساختاری است. **سفتی محوری** مربوط به بار محوری و تغییر شکل است، در حالی که **سفتی پیچشی** با بار پیچشی و پیچش ارتباط دارد. با روشی مشابه، **سفتی خمشی** یک ساختار به بارهای خمشی و تغییر شکل های خمشی مربوط می شود. باید بین ضریب سفتی (یک ساختار) و ضریب کشسانی (یک ماده) تفاوت قایل شد.

## ۲- خواص بیومکانیکی استخوان

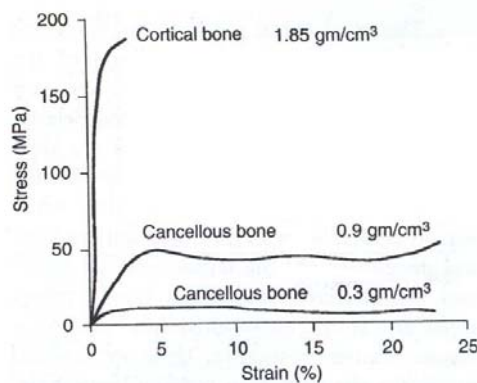
استخوان ماده ای نسبتاً سفت، محکم و ارتجاعی می باشد. وظیفه اولیه آن تحمل بار است. به خاطر خواص قوی تر فشاری آن (در مقایسه با خواص کششی) قادر به تحمل بارهای فشاری بالا است. برعکس، لیگامان، تاندون و ماهیچه ها فقط بارهای کششی را تحمل می نمایند (جدول ۱).

جدول ۱. ضریب کشسانی و تنش و کرنش شکست بافت های زنده

<sup>1</sup> Anisotropy  
<sup>2</sup> Viscoelasticity  
<sup>3</sup> Creep  
<sup>4</sup> Stress relaxation  
<sup>5</sup> Loading rate  
<sup>6</sup> Axial load  
<sup>7</sup> Bending moment

Biological Tissues	Elastic Modulus (GPa)	Failure	
		Stress (MPa)	Strain (%)
Cortical bone	10-20	100-200	1-3
Cancellous bone	0.1-0.8	10	5-7
Cartilage	0.001-0.01	10-15	80-120
Ligament	0.06-0.12	10-40	30-45
Tendon	1.0	55	9-10
Muscle (passive)		0.17	60
Nerve roots		15	19

همه استخوان ها دارای پوسته ای فشرده، و اجزاء داخلی با چگالی کم تر به صورت اسفنجی و شامل مغز استخوان، هستند. چگالی های متفاوت، خود را در منحنی های تنش- کرنش مواد استخوانی نشان می دهند (شکل ۳).



شکل ۳- منحنی تنش- کرنش مواد استخوانی

استخوان شامل تقریباً ۳۰٪ مواد آلی (که از آن ۹۰ تا ۹۵٪ تارهای کولازن و بقیه ماتریس زمینه است)، حدود ۶۰٪ مواد غیر آلی، دو سوم وزن استخوان (خشک) (عمدتاً کریستال های هیدروکسی آپتایت، ماده ای معدنی شامل کلسیم و فسفر) و ۱۰٪ آب می باشد. مواد معدنی سفتی استخوان، و مواد تاری استحکام آن را تأمین می کنند. استخوان یک ماده ترکیبی مناسب است، و استحکام بیش تری از دو جزء اصلی خود دارد: جزء نرم تر از ترک خوردن جزء سفت تر جلوگیری می نماید، در حالی که جزء سفت تر از تسلیم جزء نرم تر ممانعت می کند. ضخامت پوسته غشایی در اپیفیز (انتهای استخوان) به صفر میل می کند، طوری که جای خود را به استخوان اسفنجی می دهد. اپیفیز دارای سطح بزرگ تری است که موجب پایداری و کاهش تنش ها در سطوح تحمل بار می گردد.

استخوان ماده ای **غیر همگن**<sup>۱</sup> است، یعنی خواص مکانیکی آن بستگی به ترکیب و توزیع مواد آن در ساختار استخوان دارد. استخوان همچنین ماده ای **غیر همسان**<sup>۲</sup> است، یعنی خواص مکانیکی آن در جهات مختلف متفاوت هستند. خواص مکانیکی استخوان تا حد زیادی بستگی به شرایط استخوان که مرتبط با سن، جنس و سلامت فرد می باشد، دارد. استخوان ماده ای ویسکوالاستیک است، یعنی خواص مکانیکی آن وابسته به زمان و سرعت بارگذاری هستند. برای مثال، نمونه ای از یک استخوان با سرعت بارگذاری بیش تر، سفت تر از موقعی است که بارگذاری آهسته تر باشد. از خواص مهم مکانیکی آن می توان، تنش و کرنش کششی و فشاری در نقطه شکست، ضریب کشسانی و استحکام خستگی را نام برد. این خواص برای دو نوع اصلی استخوان، غشایی و اسفنجی، در زیر آورده شده است.

یک مشخصه پایه ای استخوان، هم غشایی و هم اسفنجی، این است که پیوسته در حال **بازسازی**<sup>۳</sup> می باشد. به خوبی اثبات شده که این بازسازی یا انطباق در پاسخ به محیط مکانیکی استخوان است. این ویژگی رفتار استخوان تحت عنوان **قانون ولف**<sup>۴</sup> شناخته شده است، اگر چه پژوهش های قابل توجهی در مورد سازوکارهای دخیل ادامه دارد. ایده اصلی این است که فعالیت سلولی به تحریک های مکانیکی پاسخ می دهد و منجر به جذب یا جابجایی مواد استخوانی می گردد. فراتر از این، بر

<sup>1</sup> Inhomogeneous

<sup>2</sup> Anisotropic

<sup>3</sup> Remodeling

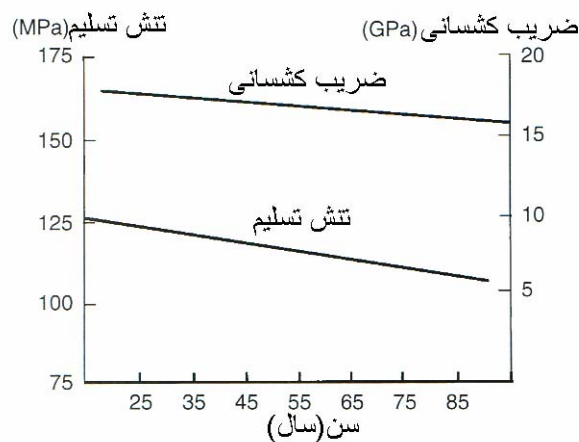
<sup>4</sup> Wolff's law

اساس یک مدل رایانه ای این فرضیه ارائه شده که سلول های استیوسایت که در استخوان قرار دارند، تحریک های مکانیکی را احساس کرده و واسطه سلول های استیوکللاست و استیوبلاست در حوالی خود می گردند، تا در این رابطه توده استخوان را با شرایط جدید تطبیق دهند.

### استخوان غشایی<sup>۱</sup>

استخوان غشایی ساختاری بسیار منظم دارد که در پاسخ به نیازهای بیومکانیکی آن ایجاد شده است، به همین دلیل پیچیده ترین بافت شامل مواد معدنی است. پژوهش گران رفتار بیومکانیکی استخوان زنده و مرده تازه را، به شرطی که میزان رطوبت برابر باشد، بسیار شبیه یکدیگر یافته اند. رطوبت نقش مهمی در خواص مکانیکی استخوان بازی می کند. استخوان غشایی تازه تا حدود کرنش ۳٪ رفتاری کشسان دارد و سپس به صورت پلاستیک تغییرشکل می دهد. نتیجه خشک شدن استخوان، افزایش ضریب کشسانی و استحکام کششی؛ و کاهش کرنش در نقطه شکست است. استحکام برشی استخوان در جهت عمود بر محور طولی و ظرفیت جذب انرژی آن نیز با خشک شدن کاهش می یابد. بنابراین، مهم است که همه آزمایش های استخوان تحت شرایط مناسب رطوبتی انجام پذیرند.

به طور کلی، خواص مکانیکی استخوان غشایی با افزایش سن، کاهش می یابد. اما، نرخ کاهش آن برای ویژگی های مختلف مکانیکی یکسان نیست. ضریب کشسانی برای فشار و کشش، از دهه دوم تا دهه هفتم زندگی، فقط تا حدود ۴٪ کاهش می یابد. در همین مدت، انرژی جذب شده تا نقطه شکست ۳۳٪ کاهش می یابد، درحالی که این کاهش برای تنش و کرنش نهایی به ترتیب ۸٪ و ۲۶٪ است. بنابراین، استخوان پیرتر تا حدودی ضعیف تر است، اما مهمتر از آن این است که استخوان نسبتاً شکننده تر شده و ظرفیت جذب انرژی آن در خلال آسیب کاهش می یابد. تغییرات وابسته به سن، در برخی از خواص استخوان در شکل ۴ نمایش داده شده است.



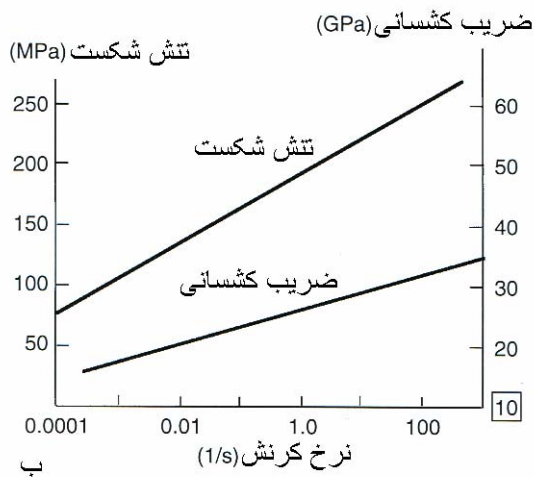
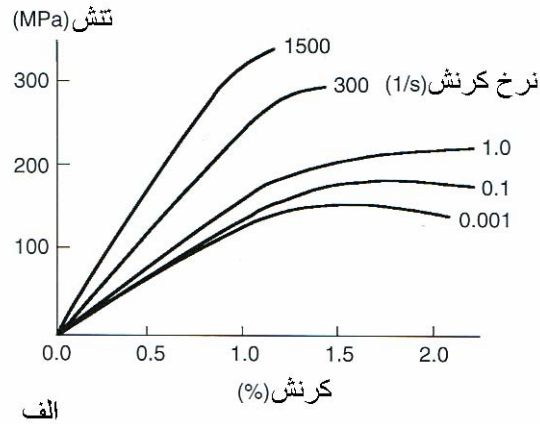
شکل ۴- تغییرات وابسته به سن، در برخی از خواص استخوان

ماده استخوانی زیر فشار مستحکم تر از کشش، و در برش ضعیف ترین می باشد. ماده استخوانی غیر ایزوتروپیک است، یعنی خواص مکانیکی آن در جهات متفاوت فرق می کند. این ماده غیر همگن است، یعنی خواص آن در نواحی مختلف استخوان تفاوت می نماید. برای یک استخوان، استحکام و ضریب کشسانی در جهت طولی بیش تر از جهت های شعاعی و محیطی است. استحکام ضربه ای استخوان در جهت شعاعی بیش تر از جهت محیطی است، در حالی که استحکام برشی در جهت عمود بر محور طولی استخوان بیش تر از جهت موازی آن است. استخوان های بلند در قسمت میانی دیافیز در مقایسه با اپیفیز غیر ایزوتروپیک تر هستند. به خاطر این ویژگی، قسمت میانی دیافیز سفت تر و مستحکم تر از ناحیه اپیفیز است.

<sup>1</sup> Cortical bone

**فصل یازدهم: فیزیک پزشکی در سامه اسکلتی - عضلانی**

ویژگی های تنش- کرنش (بار- تغییرشکل) استخوان غشایی متأثر از مدت زمان اعمال بار می باشند. بنابراین، استخوان غشایی، مثل دیگر مواد زنده، ویسکوالاستیک است. منحنی تنش- کرنش با نرخ کرنش تغییر می کند (شکل ۵ الف). استحکام نهائی و ضریب کشسانی نیز با نرخ کرنش افزایش می یابند (شکل ۵ ب).

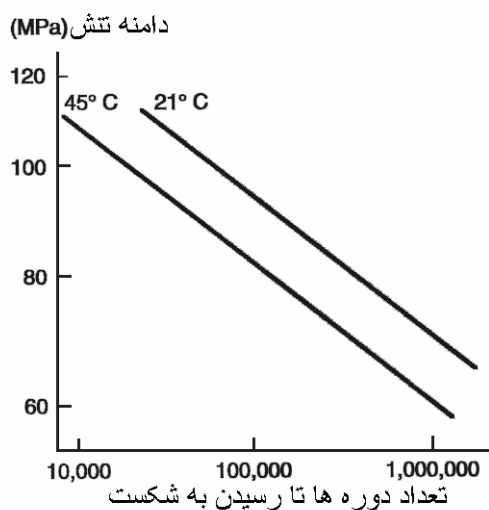


شکل ۵- اثر نرخ بارگذاری بر منحنی تنش - کرنش استخوان غشائی

اگر چه استخوان غشایی دارای خواص ویسکوالاستیک است، اما خصوصاً در سرعت های کم بارگذاری، تغییر شکل عمدتاً کشسان است. ضریب کشسانی استخوان غشایی حدود ۵ تا ۱۰ برابر از فولاد کم تر، اما از ضریب کشسانی استخوان اسفنجی بیش تر است.

استحکام کششی هنگامی که استخوان تحت بار پیچشی قرار می گیرد، عامل مهمی است. تنش های برشی منتج در صفحات موازی و عمود بر محور طولی اتفاق می افتند، اما تنش های کششی در صفحات با زاویه ۴۵° قرار دارند و عامل اصلی شکست در این صفحات هستند. استحکام فشاری حدود ۱۵۰٪ بیش تر و استحکام برشی حدود ۵۰٪ کم تر از استحکام کششی است. استخوان غشایی ظرفیت بالایی برای جذب انرژی دارد و در نتیجه چندان شکننده نیست. در واقع، شکست کامل حتی فراتر از تنش تسلیم اتفاق نمی افتد. میزان تغییر شکل پلاستیک عامل مهمی در تعیین مقدار انرژی جذب شده است. در استخوان، نسبت تغییر شکل پلاستیک به کشسان تقریباً ۳/۵ می باشد.

استحکام خستگی استخوان غشایی نیز تعیین شده است. این آزمایش ها وضعیت *in vivo* ترمیم و تطبیق استخوان را به طور کامل شبیه سازی نمی نمایند. به هر حال، آزمایش شکست خستگی ماده استخوانی در شرایط *in vitro* مورد توجه است و اطلاعات مهمی را، با توجه به دوره ای بودن بارگذاری ها در عمل، فراهم می آورد. نمونه های استخوان غشایی انسان، وقتی در حدود یک تا دو میلیون مرتبه تا تنش ۴۳/۵ مگاپاسکال بار گذاری می شوند، دچار شکست می گردند. آزمایش های بی شمار خستگی بر روی نمونه های استخوان فشرده (غشایی) گاو بالغ با تنش هایی از ۶۵ تا ۱۰۸ مگاپاسکال یافته های جالبی را به دست داده است. تعداد دوره های منجر به شکست متناسب با عکس دامنه تنش و درجه حرارت محیط آزمایش به دست آمده است. بنابراین، در درجه حرارت ۲۱° C، عمر خستگی در تنش های ۶۵ و ۱۰۸ مگاپاسکال به ترتیب در ۷۹۰/۰۰۰ و ۶۰/۹۰۰ دور می باشد (شکل ۶).



شکل ۶- منحنی عمر خستگی استخوان غشائی

الگوهای شکست خستگی بستگی به نوع استخوان، یعنی استخوان فشرده اولیه یا استخوان هاورسین<sup>۱</sup> ثانویه، دارد. عمر خستگی وابسته به چگالی استخوان است. ۶٪ افزایش چگالی استخوان منجر به افزایش ۳۰٪ عمر خستگی می گردد. این نکته یقیناً یک پدیده مثبت در انطباق استخوان است. دونده ای که به طور متناوب استخوان های خود را بارگذاری می نماید، با افزایش چگالی استخوان که از قانون ولف تبعیت می کند، به گونه ای خود را در مقابل شکست خستگی حفاظت می نماید. این پدیده انطباق گاهی از حالت تعادل خارج شده و مسائل ناخواسته بالینی مثل خستگی یا شکست تنشی رخ می دهد.

<sup>1</sup> Haversian

## استخوان اسفنجی<sup>۱</sup>

استخوان اسفنجی به طور نسبی در اپیفیز بیش تر از ناحیه دیاپیز استخوان های بلند یافت می شود. این نوع استخوان به سطح داخلی لایه غشایی پیوسته است. چگالی آن حدود ۵ تا ۵۰٪ چگالی استخوان غشایی است. نقش بافت همبند در استخوان اسفنجی (۱) توزیع یکنواخت تنش های تماسی بزرگ در سطوح مفصلی، (۲) تغییر جهت نیروهای وارده (برای مثال، بین گردن و محور فمور) و (۳) جذب بارهای دینامیکی (برای مثال، در بدنه مهره ها) می باشد.

در نواحی بالایی فمور و بدنه مهره ها، استحکام تثبیت داخلی و پایداری شکست تا حدودی وابسته به خواص مکانیکی استخوان اسفنجی دارد. شکست استخوان اسفنجی در گردن فمور و ناحیه بین بر جستگی های استخوان، که منجر به شکست وسایل تثبیت داخلی می گردد، نشان می دهد که ماده استخوانی عامل محدود کننده است. کاربرد دیگری که در آن دانش خواص استخوان همبند مهم است، بهینه سازی موقعیت سطوح تحمل بار تیبا در جزو تیباپی پروتز زانو است. تثبیت پیچ های ستون مهره ای در زائده های مهره ها نیز وابسته به کیفیت استخوان اسفنجی می باشد.

استحکام فشاری استخوان اسفنجی متناسب با مربع چگالی است، در حالی که ضریب کشسانی متناسب با توان سوم چگالی می باشد. بنابراین، دو برابر کردن چگالی ( $0.31 \text{ g/cm}^3$ ) منجر به افزایش استحکام فشاری از حدود ۶ به ۲۵ مگاپاسکال می گردد، در حالی که ضریب کشسانی از ۰/۱ به ۰/۸ گیگاپاسکال افزایش می یابد. یک یافته جالب توجه دیگر این است که استخوان اسفنجی با مغز استخوان دست نخورده در مقایسه با نمونه های فاقد چربی، به مراتب قوی تر بوده و مقادیر بزرگ تری انرژی تا نقطه شکست جذب می نماید.

استخوان اسفنجی یک ماده غیر ایزوتروپیک است. استخوان اسفنجی فمور استحکام برشی و ضریب کشسانی بالاتر در جهت عمود نسبت به جهت محوری دارد. کرنش فشاری، ضریب کشسانی، انرژی جذب شده تا نقطه شکست و چگالی در جهت **میانی- جانبی**<sup>۲</sup> دارای بیش ترین مقادیر می باشند.

استحکام فشاری و کششی استخوان اسفنجی، کمیت های بالینی مهمی هستند. دانش این خواص در طراحی پروتزهای داخلی و وسایل تثبیت استخوانی لازم است. خواص مکانیکی برای استخوان سالم و استخوان هایی که دچار بیماری شده اند، مثل پوکی استخوان، مورد نیاز می باشد. برخی بررسی ها، خواص فشاری و کششی را تا حدودی برابر یافته اند، در حالی که برخی دیگر استحکام فشاری را دو برابر استحکام کششی تعیین کرده اند. استحکام برشی استخوان اسفنجی، خصوصاً<sup>۳</sup> برای محکم کردن پروتز کامل ران در داخلی فمور، یا پیچ های ستون مهره ای در مهره ها، خاصیت مکانیکی مهم دیگری است.

خواص مکانیکی استخوان اسفنجی، همانند استخوان غشایی، وابسته به سرعت بارگذاری می باشند. این رفتار عموماً<sup>۳</sup> با نرخ کرنش بیان می شود، یعنی تغییر شکل در ثانیه تقسیم بر طول اولیه. نرخ کرنش ۰/۰۰۱، معادل قدم زدن آهسته است، در حالی که نرخ برابر ۰/۱، هنگام راه رفتن اتفاق می افتد. اما در شرایط آسیب، استخوان ممکن است نرخ های کرنش ۰/۱ یا بالاتر را تجربه نماید.

مقدار مواد معدنی استخوان، همانند استحکام استخوان اسفنجی، با سن کاهش می یابد. عمده شکستگی ها در سنین بالا در نواحی که استخوان اسفنجی تجمع یافته اتفاق می افتند، مثل بدنه مهره ها، انتهای پروکسیمال فمور و هیومرس، و انتهای دیستال رادیوس. این به دلیل کاهش مواد معدنی و تغییر ساختار بافت همبند، همانند شرایط بالینی در پوکی استخوان، است.

## ۳- خواص بیومکانیکی غضروف<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> Cancellous bone

<sup>۲</sup> Medio-lateral

<sup>۳</sup> Cartilage

در ابتدای چرخش جنینی، عمده اسکلت را غضروف تشکیل می دهد، اما نهایتاً اغلب آن توسط استخوان جایگزین می شود. استخوان از غضروف بافتی سفت تر است، شامل هیچ رگ خونی نمی باشد و در نتیجه ظرفیت محدودی برای ترمیم دارد. به همین دلیل، انهدام غضروف به علت بیماری یا آسیب غیر قابل برگشت است. غضروف مفصلی دارای سه عملکرد اصلی است:

۱- تأمین سازوکار اصطکاک زدائی مؤثر که اجازه می دهد حرکت مفصلی با اصطکاک کم انجام شود (ضریب اصطکاک =  $0/01$ ، در مقایسه با ضریب اصطکاک یاتاقان های مهندسی که حدود  $0/05$  است).

۲- به عنوان جاذب ضربه در مقابل بارهای ضربه ای.

۳- به عنوان سطح تحمل بار در عملکرد عادی.

در دو بیماری مهم مفاصل، آرتروز استخوانی و رماتیسم مفصلی، غضروف مفصلی انتهای استخوان ها سایش یافته و خشن می شود. عیوب ایجاد شده در سطح غضروف مفصلی، توسط غضروف تاری جایگزین می شوند، که دارای خواص مفصلی بسیار پایین تری است.

غضروف مفصلی، که بر روی لایه فشرده ای از استخوان زیر غضروفی پوشانده شده، ضخامتی در حدود ۱ تا ۴ میلیمتر دارد و دارای خواص ویسکوالاستیک غیر همگن و جهت دار (غیر ایزوتروپیک) است، که مربوط به راستای تارهای کلاژن می باشد. در نزدیکی سطح، تارها به موازات سطح غضروف قرار گرفته اند و در محدوده پایین تر از سطح، تارها توزیعی در هم ریخته تر با تمایل به عمود بودن بر سطح در لایه های عمقی تر دارند. قطر و فاصله بین تارها با افزایش عمق از سطح مفصلی، افزایش می یابد.

غضروف مفصلی تحت اثر تنش های فشاری عمود بر و تنش های کششی موازی با سطح مفصل است. بنابراین، خواص مکانیکی فشاری و کششی و پاسخ به بارگذاری متناوب دینامیکی ویژگی هایی هستند که برای فهم ظرفیت تحمل بار غضروف مفصلی مهم می باشند.

## بارگذاری فشاری

رفتار غضروف مفصلی تحت فشار، با استفاده از آزمایش فشار محدود شده<sup>۱</sup> قابل مطالعه است. در این آزمایش، باری فشاری از طریق فیلتری متخلخل به غضروف وارد می شود، طوری که اجازه دهد آب درون غضروف به سمت بالا جریان یابد، اما اجازه جریان آب یا تغییر شکل غضروف به اطراف را نمی دهد.

در آزمایش خزش، با استفاده از فشار محدود شده، بار اعمالی منجر به تغییر شکل اولیه بواسطه تراوش سیال از بافت جامد می گردد. زمان تغییر شکل خزشی بستگی به ضخامت، عبور دهی و سفتی غضروف دارد. ثابت زمانی این رابطه حدود ۱۵۰۰ ثانیه برای غضروف مفصلی عادی و ۴۳۰ ثانیه بر غضروف مفصلی دچار آرتروز استخوانی است. این نکته اشاره دارد که تغییر شکل های بزرگ به طور نسبی در غضروف آرتروزی، بر خلاف غضروف عادی، سریع تر صورت می گیرد.

## بارگذاری کششی

جهت تارهای کلاژن متناسب با عمق غضروف، متغیر است. این نکته نشان می دهد که خواص کششی غضروف مفصلی در عمق های متفاوت، فرق می کند. در لایه سطحی، سفتی کششی به موازات راستای اصلی تارها، بیش تر از جهت عمود است. نسبت سفتی در جهت موازی به سفتی در جهت عمود از ۵ در لایه های بالایی تا ۱ در لایه های عمقی تر تغییر می کند. ضریب کشسانی لایه سطحی (شیب منحنی تنش - کرنش) به مراتب بزرگ تر از لایه های عمقی (جایی که راستای تارها به هم ریخته تر است) می باشد. اما استحکام کششی چندان تفاوت نمی نماید. مقدار متوسط تنش منجر به شکست

<sup>1</sup> Confined compression test



حدود ۱۰ تا ۱۵ مگاپاسکال، تقریباً مشابه استحکام استخوان اسفنجی، است. کلاژن در رفتار کششی غضروف مفصلی مهم ترین بافت است. نواحی پرکلاژن، ضریب کششی بزرگ تری دارند.

### بارگذاری متناوب و استحکام خستگی<sup>۱</sup>

در فعالیت های دینامیکی، بارهای بزرگی (۵ تا ۷ برابر وزن بدن در مفصل ران در خلال بخش stance قدم زدن) اعمال و برداشته می شود. این بارهای بزرگ در دوره زمانی نسبتاً "کوتاهی" (۰/۶ ثانیه) اعمال می شود. در آزمایش های *in vitro* بیش ترین تنش در غضروف برای این گونه بارها حدود ۵ مگاپاسکال تخمین زده شده است. با فرض اینکه بارهای فشاری بالا در عمل موجب تنش های کششی بزرگی در مفصل می شوند، آزمایش هایی برای مطالعه رابطه بین اندازه تنش کششی متناوب که بر روی نمونه های غضروف جدا شده اعمال می شود با سن نمونه و تعداد دوره ها تا نقطه شکست انجام شده است. نتایج نشان می دهد که برای یک فرد ۵۰ ساله، صدمات غضروفی با تنش های ۴ مگاپاسکالی در دوره نسبتاً "کوتاه" ۴۵ میلیون بار، یا ۲۲/۵ سال با فرض ۲ میلیون بار در سال، رخ می دهد. خواص خستگی غضروف مفصلی با سن کاهش می یابد، به طوری که شکست خستگی به عنوان سازوکار محتمل برای ایجاد بیماری آرتروز استخوانی فرض شده است. برای فردی با تنش های فقط ۲ مگاپاسکالی، غضروف در خلال ۱/۸ سال برای یک فرد ۹۰ ساله دچار شکست می شود، در حالی که برای فرد ۳۰ و حتی ۶۰ ساله، یک عمر دوام می آورد. روشن است که اگر تنش به طور قابل ملاحظه ای به واسطه چاقی افزایش یابد، آستانه شکست بسیار کاهش خواهد یافت. بنابراین، حتی از دید غضروف، دلیل خوبی برای پایین نگه داشتن وزن وجود دارد.

### ۴- خواص بیومکانیکی لیگامان<sup>۲</sup>

وظایف بیومکانیکی لیگامان (۱) مقاومت در برابر بار خارجی، (۲) هدایت حرکت نسبی استخوان و (۳) تنظیم بیش ترین محدوده حرکتی مفصل می باشد. الگوهای حرکت توابعی از شکل و ویژگی های فیزیکی سطوح مفصلی و همچنین سفتی لیگامان ها و موقعیت و جهت آن ها نسبت به استخوان های مفصلی است. یک مفصل، به واسطه کشیدگی بیش از حد (آسیب زیر شکستی)، یا پارگی (آسیب کامل) یک یا چند لیگامان، دچار "پیچ خوردگی" یا چرخش فراتر از محدوده حرکت عادی خود می گردد. می دانیم که لیگامان ها دارای گیرنده های مکانیکی هستند و فکر می کنیم که نقش مهمی در تنظیم عصبی- ماهیچه ای مفصل بازی می نمایند.

در تعیین خواص مکانیکی لیگامان ها، شرایط بافت و روش آزمایش مهم است (برای مثال، درجه حرارت، میزان رطوبت، نرخ کرنش و تاریخچه بارگذاری قبلی خواص کششی را تحت تأثیر قرار می دهند). نکته قابل ملاحظه دیگر، نورمالیزاسیون خواص ساختاری (برای مثال، منحنی نیرو- تغییر طول) به خواص مواد (برای مثال، منحنی تنش- کرنش) توسط مقادیر ابعادی است. معمولاً، سطح مقطع برای نمونه تحت آزمایش کشش ثابت فرض می شود، اما اندازه گیری سطح مقطع یک لیگامان، حتی در حالت بدون تنش، مشکل است. به هر حال، خواص ساختاری نشانه هایی از خواص مواد را ارائه می دهند. خواص کششی (برای مثال، استحکام شکست، رفتار ویسکوالاستیک، وابستگی به سن و انطباق) شاخص ترین خواص فیزیکی لیگامان ها می باشند. لیگامان ها تحت فشار، کمانش کرده و باری تحمل نمی نمایند. بنابراین، فقط خواص کششی آن ها مهم است.

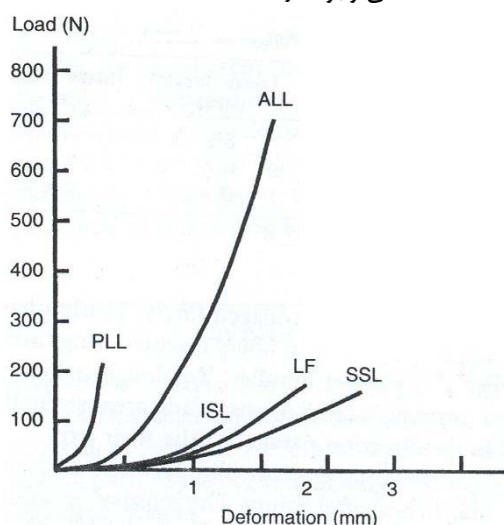
آزمایش های کششی بر روی لیگامان های مفصل زانوی انسان آشکار ساخته که استحکام شکست لیگامان های کروشیت جلویی و کولترال تیبیا مشابه یکدیگر، ولی به مراتب کم تر از لیگامان کروشیت عقبی است. این منطبق بر مشاهدات بالینی است، چرا که لیگامان کولترال تیبیا بیش تر از کروشیت جلویی دچار گسیختگی می گردد، و کروشیت عقبی به ندرت پاره می شود. کرنش منجر به شکست در حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد است. لیگامان های (کروشیت جلویی) زانوی جوان

<sup>1</sup> Fatigue strength

<sup>2</sup> Ligament

بالغ مشخصاً سه برابر قوی تر از افراد بالغ مسن تر (بالای ۶۰ سال) است. مشابه این در مورد ضریب کشسانی (۱/۷ برابر) و کرنش شکست (۱/۵ برابر) صادق است.

همان گونه که در منحنی های بار- تغییرشکل لیگامان های ستون مهره های کمری نشان داده شده است (شکل ۷)، لیگامنتم فلاوم<sup>۱</sup> محکم ترین لیگامان ستون مهره ها است، اگرچه لیگامان طولی عقبی<sup>۲</sup> سفت ترین می باشد. قابل انعطاف پذیرترین لیگامان ها، لیگامان های اینترسپینوس<sup>۳</sup> و سوپراسپینوس<sup>۴</sup> می باشند. نیروی ایجاد کننده پایداری که در هر لیگامان تولید می شود، در هنگام خم شدن، تقریباً یکسان است، به این دلیل که مقادیر سفتی رابطه ای معکوس با فاصله لیگامان تا مرکز چرخش دارد. برای مثال، لیگامنتم فلاوم سفت ترین و یکی از نزدیک ترین لیگامان ها به مرکز چرخش است. بر عکس، لیگامان سوپراسپینوس قابل انعطاف ترین و دورترین لیگامان به مرکز چرخش می باشد. بررسی لیگامان های ستون مهره ای، کاهش قابل ملاحظه استحکام را با افزایش سن برای لیگامان تخریب شده یا تخریب نشده طولی کمری نشان می دهد. برای لیگامنتم فلاوم، پنج مرتبه کاهش در ضریب کشسانی (۱۰۰ به ۲۰ مگاپاسکال) و تنش شکست (۱۰ به ۲ مگاپاسکال) از ۳۰ تا ۷۰ سالگی وجود دارد.



شکل ۷- منحنی بار- تغییرشکل لیگامان های ستون مهره های کمری

همه لیگامان ها از خود خواص ویسکوالاستیک نشان می دهند، یعنی انرژی بیش تری جذب نموده و نیاز به نیروی بیش تر برای پارگی با افزایش نرخ بارگذاری دارند. این نکته به وسیله مطالعات حساسیت نرخ کرنش و الگوهای شکست لیگامان کروشیته جلویی تأیید شده است. در این آزمایشات، استحکام با نرخ بارگذاری آهسته (۶۰ ثانیه تا شکست) در مقایسه با نرخ بارگذاری سریع (۰/۶ ثانیه تا شکست) تا ۷۹٪ کاهش یافت. الگوهای شکست نیز متفاوت بودند: از جا کنده شدن استخوان در سرعت آهسته بارگذاری و شکست لیگامان در سرعت زیاد.

## ۵- خواص بیومکانیکی تاندون<sup>۵</sup>

استحکام و دیگر خواص مکانیکی تاندون، همانند بقیه بافت ها، با نسبت و جهت تارهای کلاژن تعیین می شود. تاندون دارای حدود ۷۵٪ تارهای کلاژن جهت یافته در راستا طول می باشد. تاندون ماده ای بسیار غیر ایزوتروپیک و دارای استحکام فراوان در جهت محور طولی است.

<sup>۱</sup> Ligamentum flavum

<sup>۲</sup> Posterior longitudinal ligament

<sup>۳</sup> Interspinous

<sup>۴</sup> Supraspinous

<sup>۵</sup> Tendon

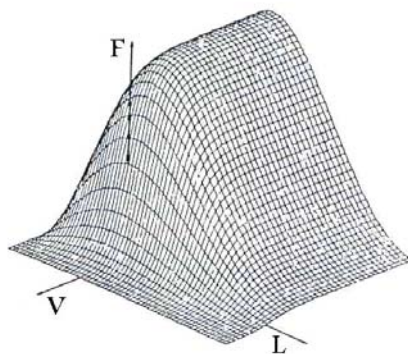
تاندون دارای رگ های خونی و قادر به ترمیم پس از آسیب است. عصب های حسی در تاندون می توانند احساس عکس العمل کششی را انتقال داده و یک انقباض ماهیچه ای عکس العملی، مثل عکس العمل زانو در هنگام ضربه به تاندون، ایجاد نمایند.

استحکام کششی نهائی تاندون های ماهیچه های پاها به طور متوسط در حدود ۸۹ مگاپاسکال و هنگام شکست تا ۸٪ افزایش در طول اولیه می باشد. این استحکام هنگام آزمایش روی تاندون های دست و پا، در افراد بالغ بزرگ تر (۳۰/۴ مگاپاسکال) از تاندون جنین (۲۷/۴ مگاپاسکال) به دست آمده است. استحکام کششی نهائی تاندون های ماهیچه های باز کننده افراد بالغ بیش تر از تاندون ماهیچه های خم کننده است، اما تفاوتی بین تاندون های دست و پا مشاهده نشده است. استحکام تاندون، همانند تقریباً همه بافت های عصبی - استخوانی، باسن کاهش می یابد: در سن ۸۰ سالگی فقط ۸۰٪ سن ۳۰ سالگی است.

## ۶- خواص بیومکانیکی ماهیچه<sup>۱</sup>

ماهیچه فراوان ترین بافت بدن، شامل ۴۰٪ وزن بدن است. ماهیچه اسکلتی در واقع همان گوشت خالص است. "استریپ" ها نوارهایی عرضی، عمود بر تارها با ضخامت ۰/۰۰۱ میلیمتر هستند که به واسطه تغییرات معمولی ترکیبات اکسین و میوسین به وجود می آیند.

رفتار بار- تغییر شکل غیرفعال و خواص کششی (انقباض) فعال ماهیچه، خواص اصلی مکانیکی آن می باشد. بیش ترین نیرو در ماهیچه تقریباً در طول استراحت (۱۰۰٪) تولید می شود. دیده شده که ماهیچه هنگام انقباض تا ۸۵٪ طول استراحت خود، فقط ۵۰٪ حداکثر نیرو را تولید می نماید. هم چنین، منحنی غیرفعال ماهیچه از نظر بیومکانیکی، همان منحنی بار- تغییر شکل است. نیروی ماهیچه تولید شده وابسته به طول و سرعت انقباض آن است. سه کمیت نیرو، طول و سرعت به یک دیگر مرتبط هستند. شکل ۸ رابطه نیرو- طول- سرعت را نشان می دهد. نیروی کمی در سرعت زیاد و نیروی زیادی در سرعت کم ایجاد می شود.



شکل ۸- منحنی نیرو- طول- سرعت غیر فعال ماهیچه

برای مثال، تنش و کرنش متوسط شکست برای ماهیچه رکتوس شکمی به ترتیب ۰/۱۱ و ۰/۶۱ مگاپاسکال می باشد (جدول ۲A). استحکام و کرنش شکست نیز تابع سن می باشند (جدول ۲B).

جدول ۲. تنش و کرنش شکست ماهیچه

<sup>1</sup> Muscle

A. Strength of Different Muscles		
	Failure Stress (MPa)	Failure Strain (%)
Rectus abdominis	0.11	61.0
Trapezius	0.16	60.0
Biceps brachii	0.17	60.0
Gastrocnemius	0.10	95.0

B. Variation With Age (Rectus Abdominis)		
Age (Years)	Failure Stress (MPa)	Failure Strain (%)
10-19	0.19	65.0
40-49	0.11	61.0
70-79	0.09	58.0

همان طور که انتظار می رود، نیروی تولید شده برای ماهیچه های متفاوت بسته به اندازه آن فرق می کند. بیش ترین نیرویی که یک ماهیچه انسانی تولید می نماید، البته هنگامی که مقطع در طول استراحت اندازه گیری شود، در محدوده ۱۰ تا ۴۰ نیوتن بر سانتیمتر مربع تخمین زده شده است.

مرجع اصلی:

Biomechanics in the Musculoskeletal System, MM Panjabi and AA White, Churchill Livingstone, 2001.

ترجمه شده توسط علی استکی و حامد عامری، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۸۵