

قالت الدكتوراه ركزوا اكثر شيء على الجداول
يلبي هم ال mediators كل وحده مكانها وايش بتعمل
والفرق بين ال acute و ال chronic
والمخطط تبع الية عمل ال inflammation



Pathophysiology-Inflammation

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

• **Inflammation** is a protective response of vascularized tissues to infections and tissue damage that brings cells and molecules of host defense from the circulation to the sites where they are needed, to eliminate the offending agents.

الالتهاب هو استجابة وقائية للأنسجة الوعائية للعدوى وتلف الأنسجة، حيث ينقل خلايا وجزيئات دفاع الجسم من الدورة الدموية إلى المواقع التي تحتاجها للقضاء على العوامل المسببة للعدوى.

INFLAMMATION

STIMULI

e.g. **PATHOGEN**

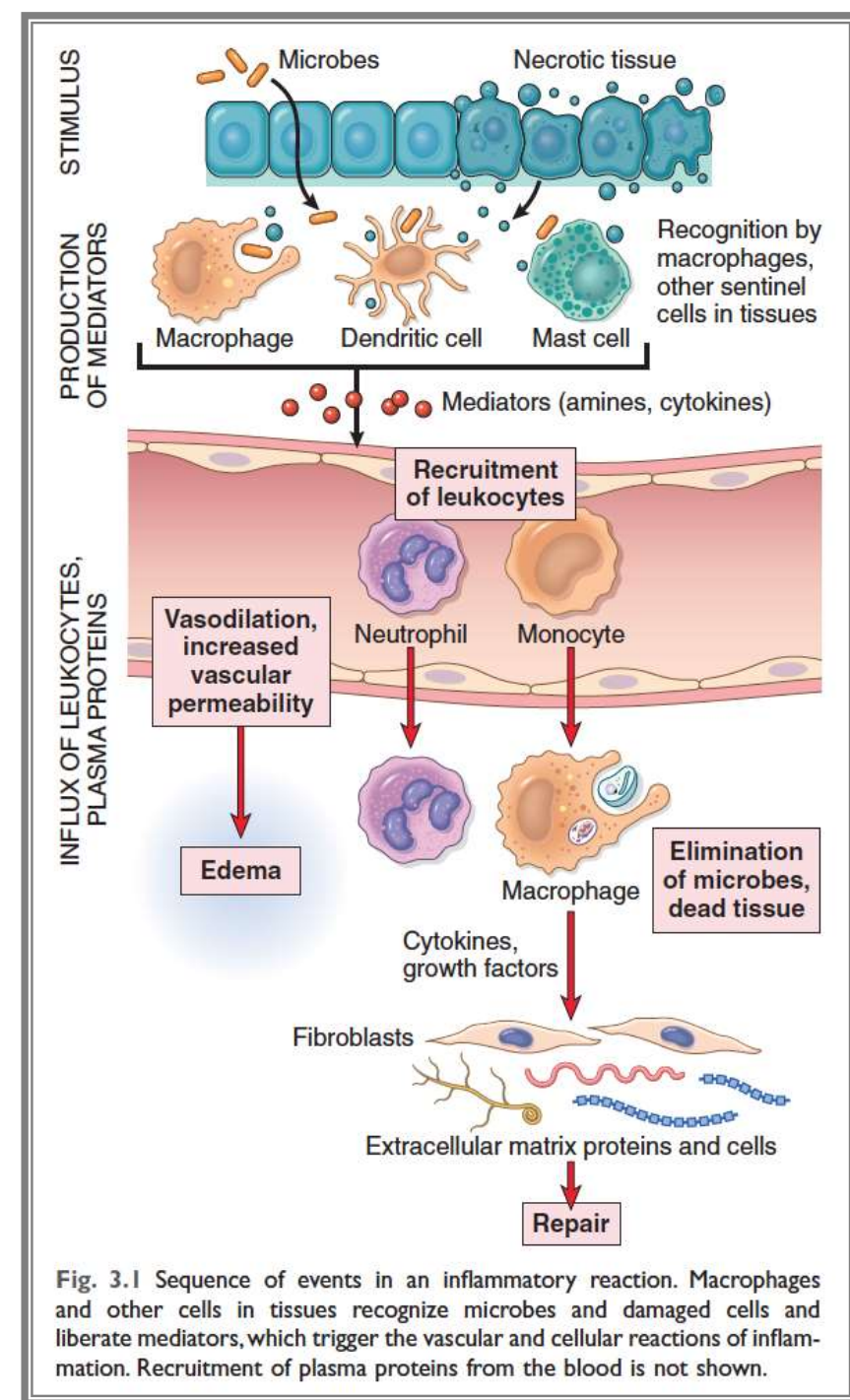


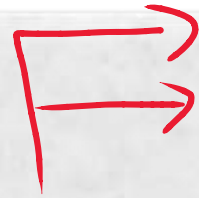
e.g. **TOXINS & TRAUMA**



GOAL is **RESPOND** to **STIMULI** and **RESTORE BALANCE**

- 1 ELIMINATE CAUSE
- 2 CLEARING OUT NECROTIC CELLS
- 3 TISSUE REPAIR





internal factors (DAMP الاستجابته بتكون), for example: blood vessels injury are cells die

external factors (الاستجابته بتكون PAMP)

microbial : بسبب البكتيريا

nonmicrobial : allergic for example

Causes of inflammation

العدوى: (البكتيرية، والفيروسية، والفطرية، والطفيليات) هي أكثر الأسباب الطبية شيوعًا وأهمية للالتهاب.

نخر الأنسجة: من أي سبب، بما في ذلك نقص التروية

الصدّات: الكليّة والنافذة

العوامل الفيزيائية: الإصابات الحرارية - الحروق / قدمة الصقيع، الإشعاع

Infections: (bacterial, viral, fungal, parasitic) are the **most common** medically important causes of **inflammation**.

Tissue necrosis: from any cause, including **ischemia**

Trauma: blunt & penetrating

Physical agents: thermal injuries-burns/frostbite; radiation

المواد الكيميائية: عوامل مثل الأحماض القوية، والقلويات

Chemicals: Agents as strong acids, **alkalis**

Foreign bodies: splinters, dirt, & sutures

Immune = hypersensitivity reactions: types I, II, III, & IV, against **environmental substances** or against **self tissue**

تفاعلات فرط الحساسية: الأنواع الأول والثاني والثالث والرابع، ضد المواد البيئية أو ضد أنسجة الجسم

الأجسام الغريبة: الشظايا، والأوساخ، والخيوط الجراحية

ينتطور رد الفعل الالتهابي النموذجي من خلال سلسلة من الخطوات المتتابعة:

The typical inflammatory reaction develops through a series of sequential steps:

يتم التعرف على العامل المسبب، الموجود في الأنسجة خارج الأوعية الدموية، بواسطة خلايا وجزيئات المضيف.

العامل المتطفل

- The offending agent, which is located in extravascular tissues, is recognized by host cells and molecules.

white blood cells

clotting factors

- Leukocytes and plasma proteins are recruited from the circulation to the site where the offending agent is located.

يتم تجنيد الكريات البيضاء وبروتينات البلازما من الدورة الدموية إلى الموقع الذي يوجد فيه العامل المسبب.

- The leukocytes and proteins are activated and work together to destroy and eliminate the offending substance.

يتم تنشيط الكريات البيضاء والبروتينات وتعمل معاً لتدمير المادة المسببة والقضاء عليها.

- The reaction is controlled and terminated. يتم التحكم في التفاعل وإنهائه.

- The damaged tissue is repaired.

يتم إصلاح الأنسجة التالفة.

LEUKOCYTES

تحتوي على granules حبيبات

لا تحتوي على granules حبيبات

GRANULOCYTES

AGRANULOCYTES

① NEUTROPHILS



ex LYMPHOCYTES



② EOSINOPHILS

③ BASOPHILS



MONOCYTES

بصيرلها differentiation ل

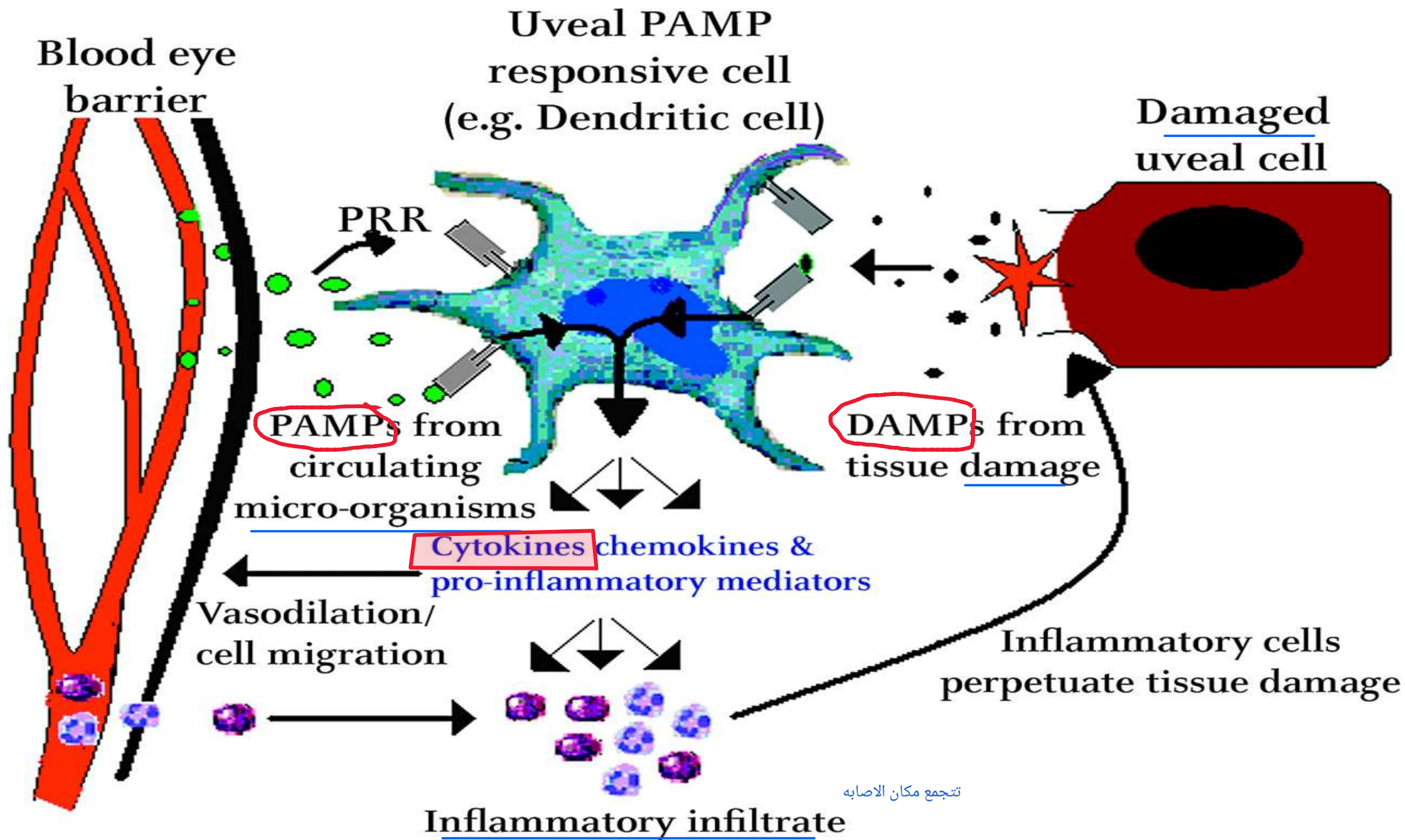
MACROPHAGES



DENDRITIC CELLS

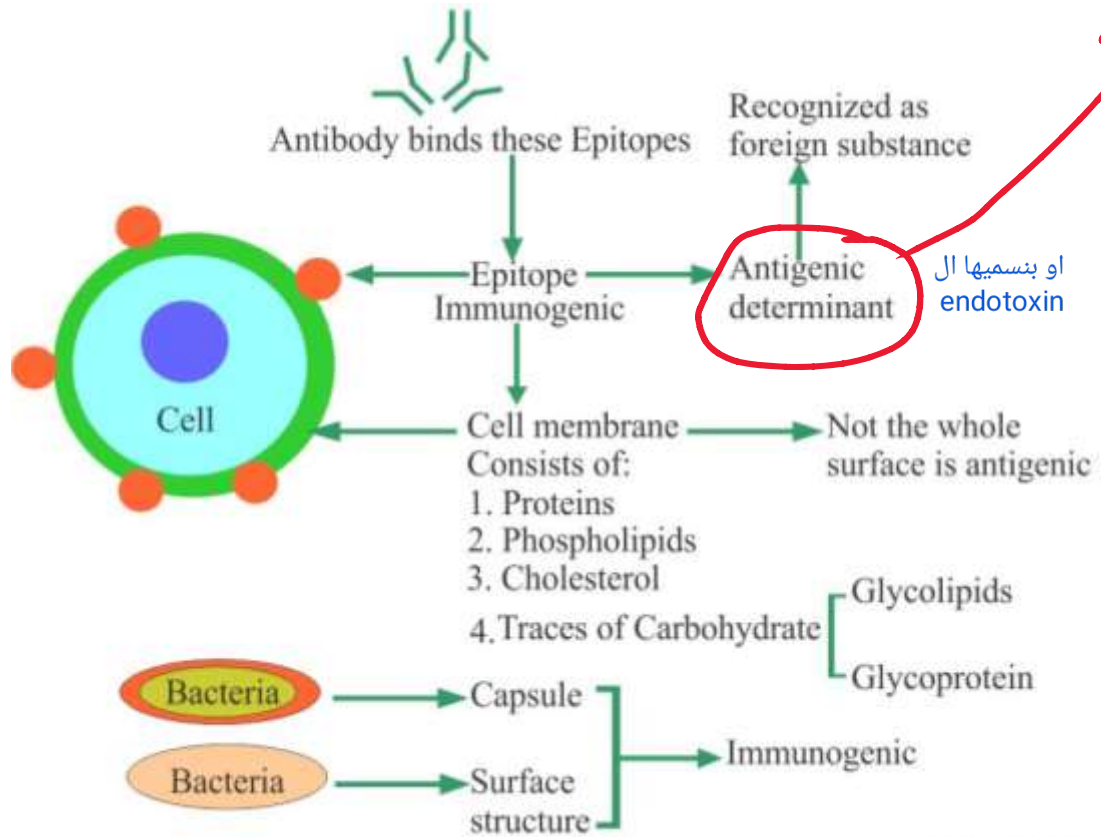


④ MAST CELLS

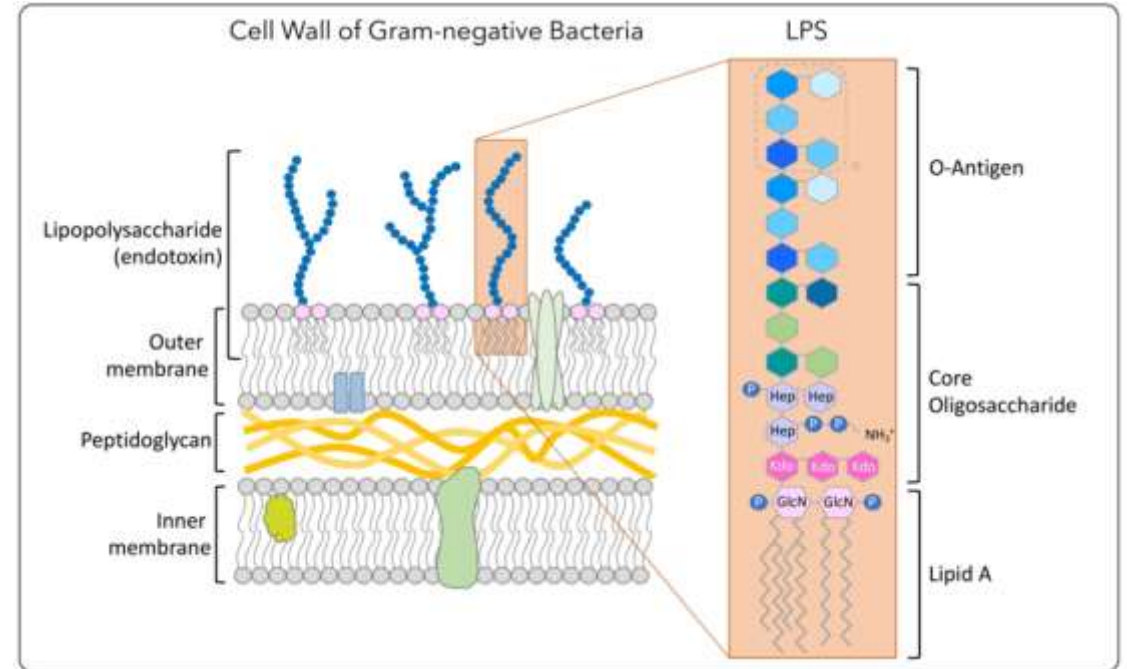


تتجمع مكان الاصابه

يتعمل recognition و بتحفز ال antibodies يعني بتحفز الجهاز المناعي



labpedia.net



Inflammatory Cascade: Pathogenesis and clinical findings

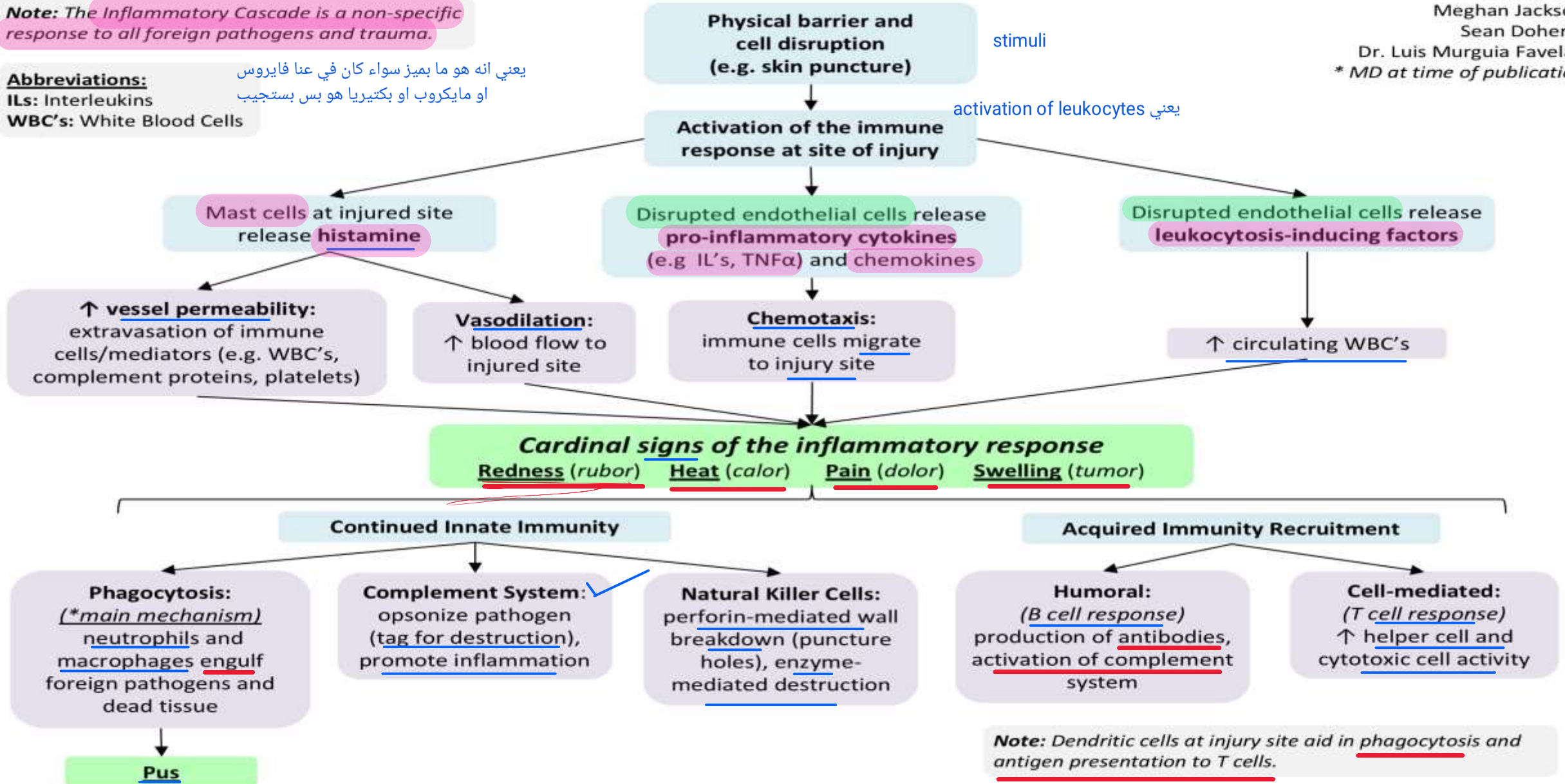
Note: The Inflammatory Cascade is a non-specific response to all foreign pathogens and trauma.

Abbreviations:

ILs: Interleukins

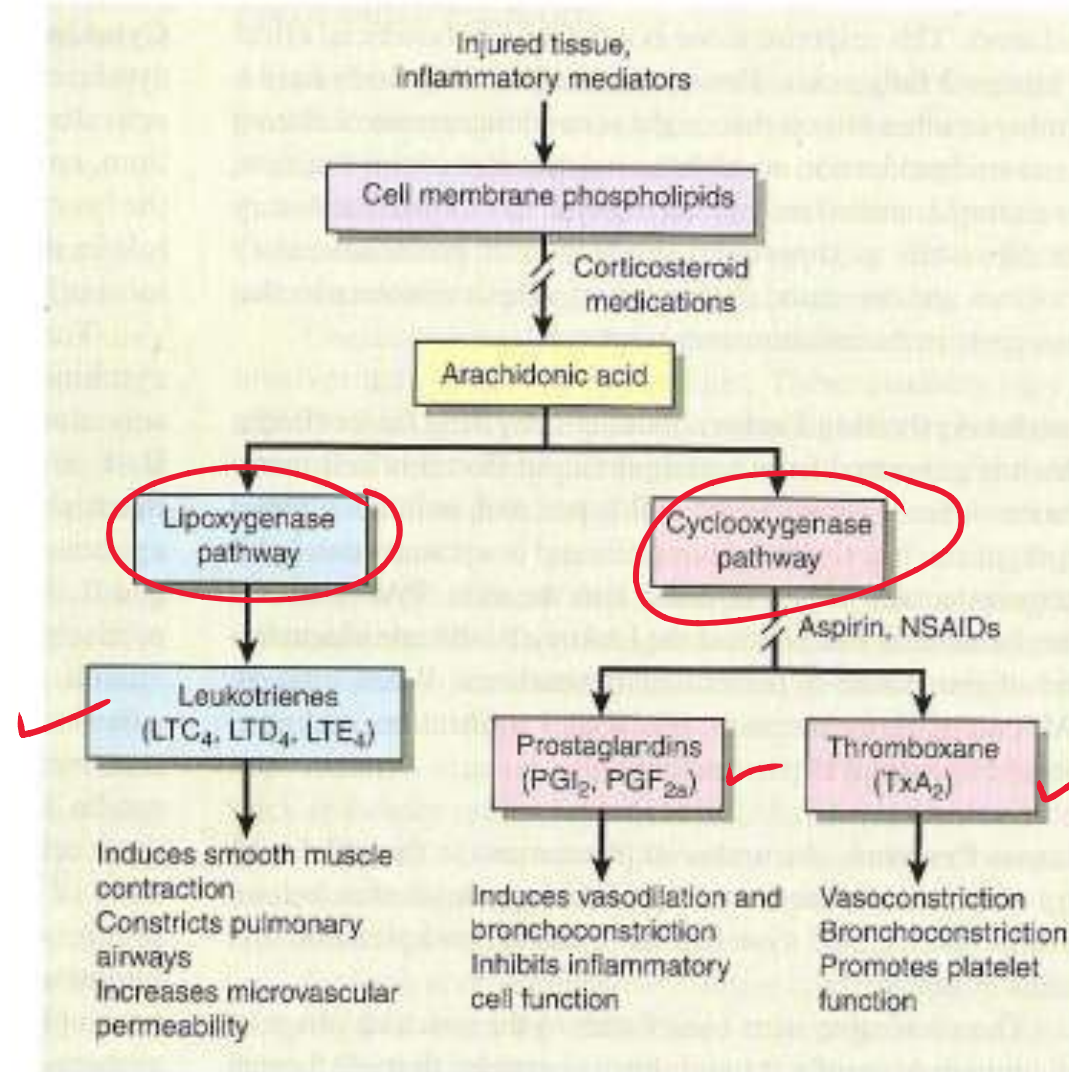
WBC's: White Blood Cells

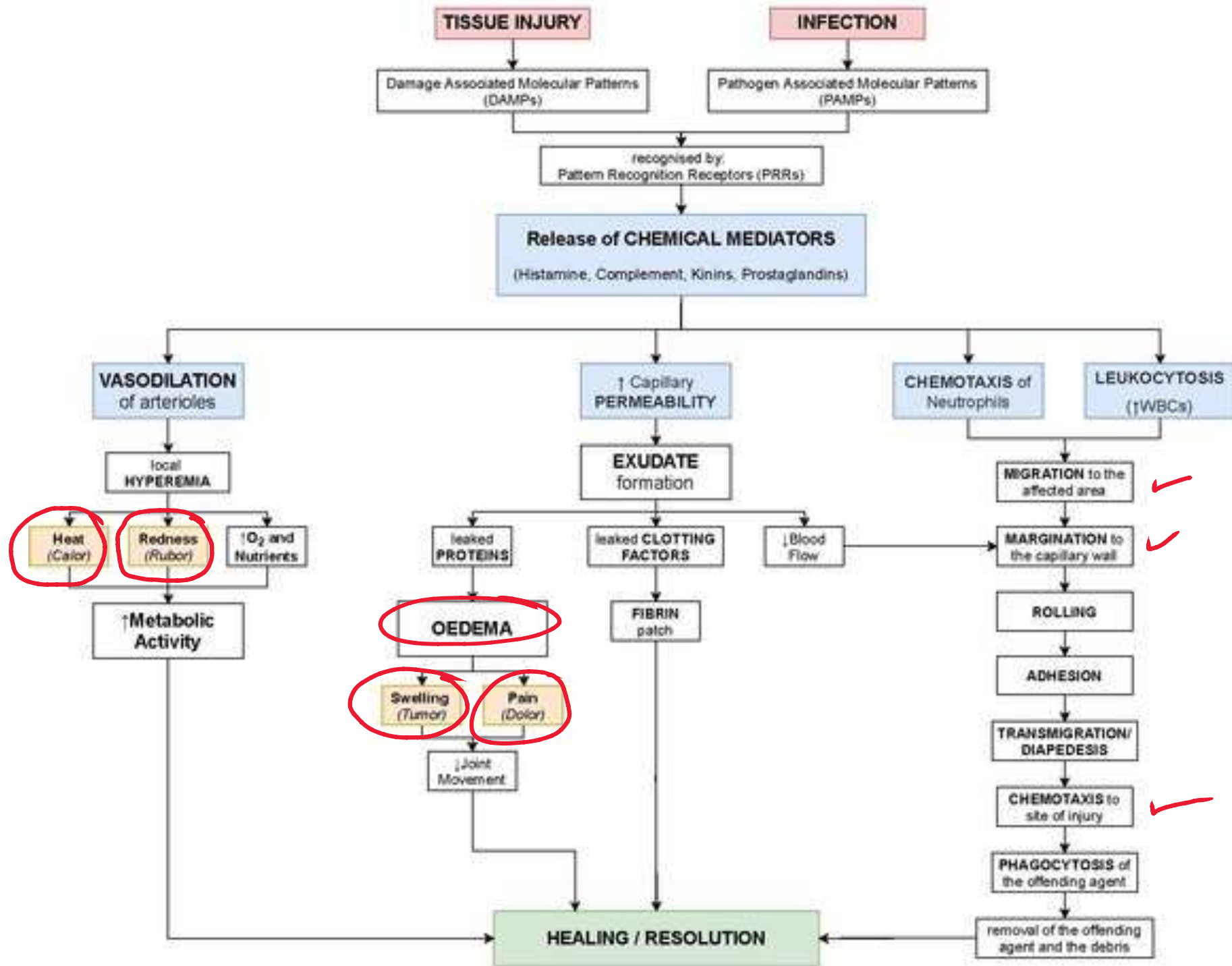
يعني انه هو ما يميز سواء كان في عنا فايروس او مايكروب او بكتيريا هو بس بستجيب



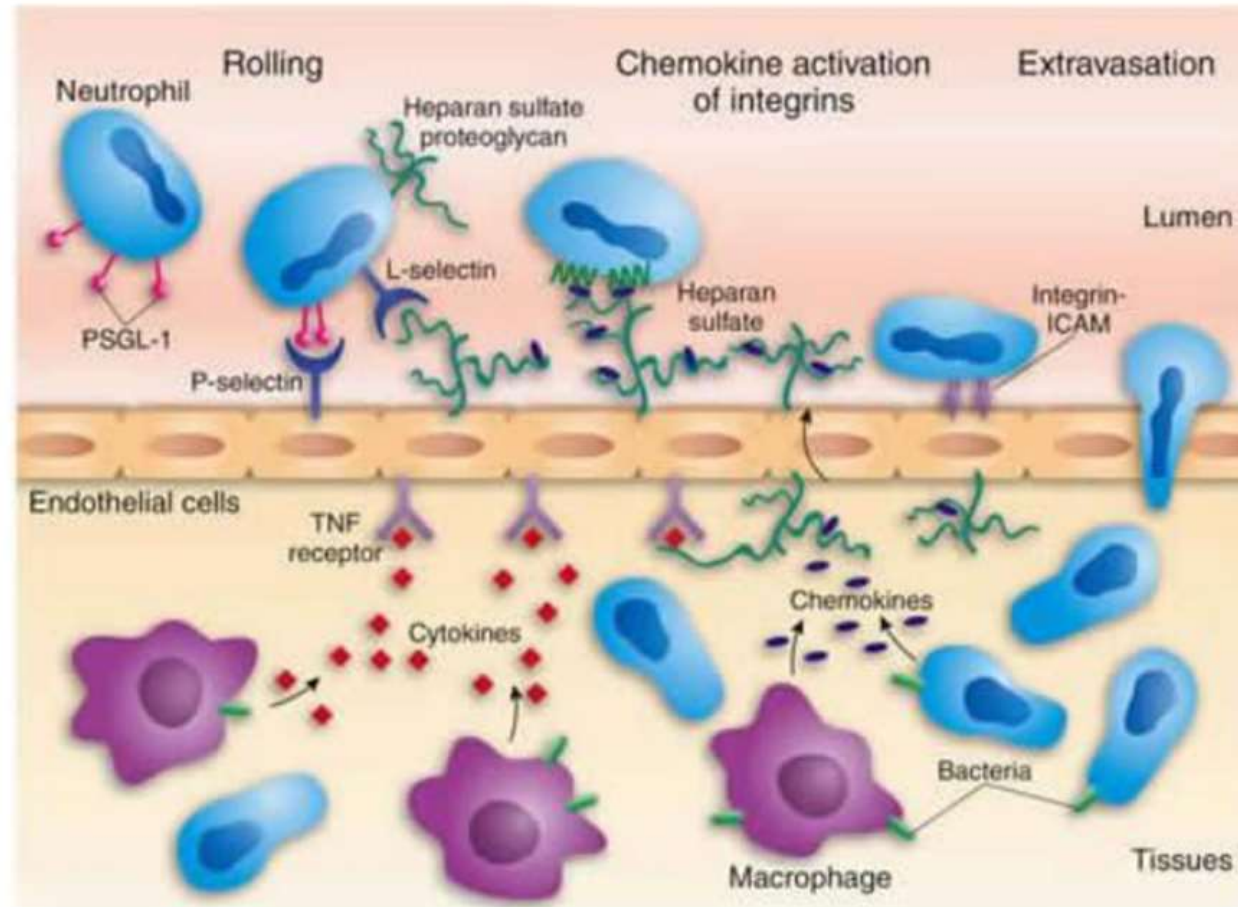
Note: Dendritic cells at injury site aid in phagocytosis and antigen presentation to T cells.

Arachidonic Acid Metabolites





Neutrophils



The cardinal signs of inflammation

Heat (Calor)

احمرار (روبور)

Redness (Rubor)

تورم (ورم)

Swelling (Tumor)

Pain (Dolor)

Loss of function (Functio laesa)

فقدان الوظيفة (فونكتيو لوسا)

English	Latin	Cause
Heat	<i>Calor</i>	Vasodilation ✓
Redness	<i>Rubor</i>	Vasodilation ✓
Swelling	<i>Tumor</i>	Increased vascular permeability ✓ Increased granulation tissue
Pain	<i>Dolor</i>	Physical and chemical stimulation of nociceptors ✓
Loss of function	<i>Functio laesa</i>	Pain Reflex muscle inhibition Disruption of tissue structure Fibroplasia and metaplasia

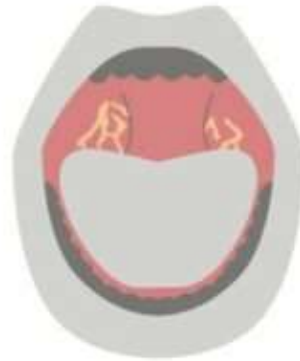
The cardinal signs of inflammation



Heat



Redness



Swelling



Pain



Loss of function

Due to increased blood flow to site of inflammation

Due to accumulation of fluid and cells
edema

Due to stimulation of sensory neurons by inflammatory mediators

Due to tissue damage

Types of inflammation

الالتهاب الحاد: هو استجابة التهابية مفاجئة في بدايتها، قصيرة المدة، وتتميز بالعلامات الأساسية الكلاسيكية للالتهاب، حيث تسود العملية الوعائية والنضحية.

Acute inflammation: Is the inflammatory response which is sudden in onset, of short duration, and is characterized by the classical cardinal signs of inflammation, in which the vascularized and exudative process predominates.

acute اذا ال
طول وما تمت
يعالجه بتحول ل
chronic

Chronic inflammation: Is an inflammation of a slow progress, marked chiefly by the formation of new connective tissue, it may be a continuation of an acute form or a prolonged low-grade form and usually causes permanent tissue damage.

الالتهاب المزمن: هو التهاب بطيء التطور، يتميز بشكل رئيسي بتكوين نسيج ضام جديد، وقد يكون استمرارًا لشكل حاد أو شكل منخفض الدرجة مطول، وعادة ما يسبب تلفًا دائمًا في الأنسجة.

هذا مهم جدا

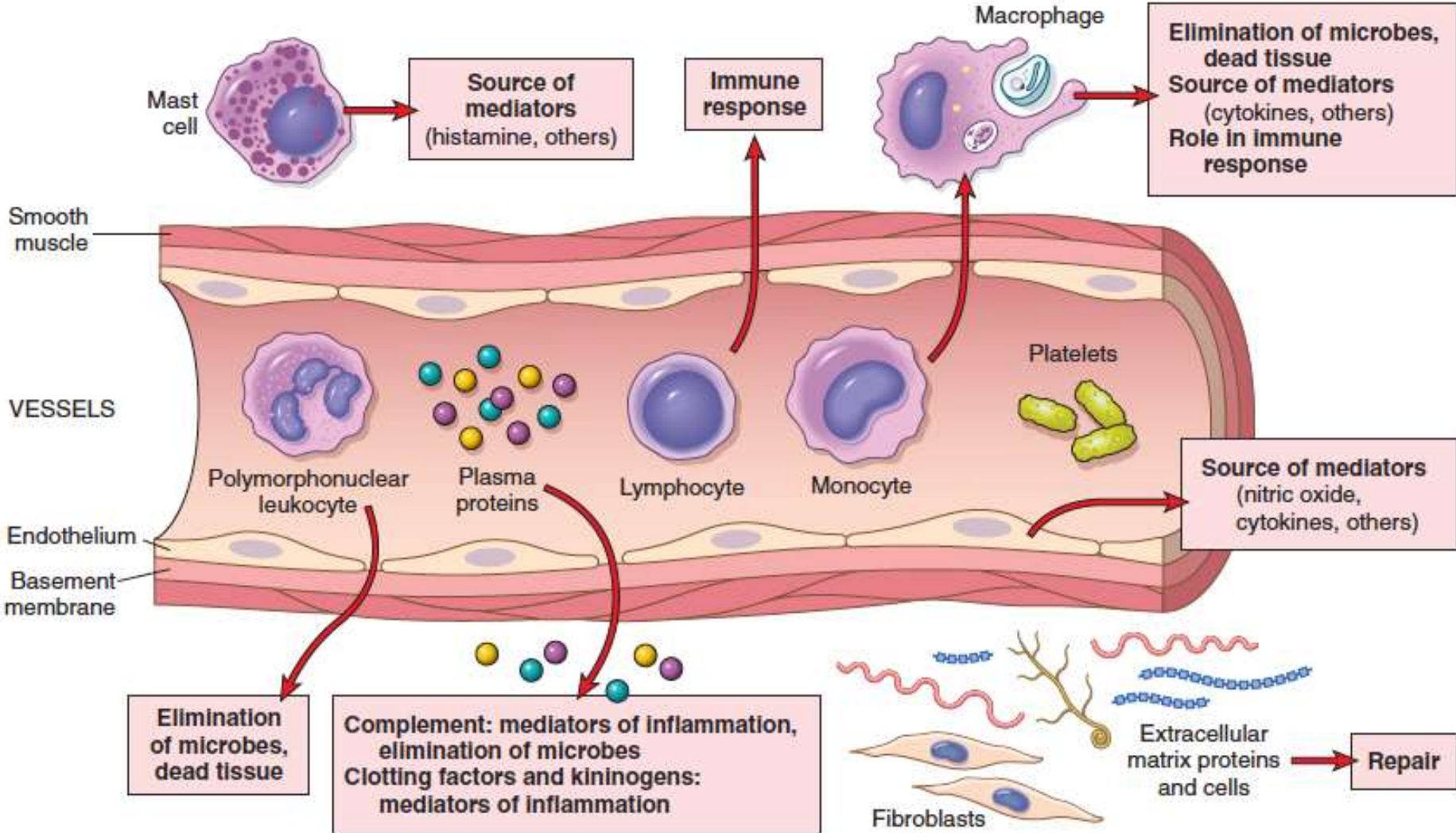
Table 3.1 Features of Acute and Chronic Inflammation

Feature	Acute	Chronic
Onset	Fast: minutes or hours	Slow: days
Cellular infiltrate	Mainly neutrophils	Monocytes/macrophages and lymphocytes
Tissue injury, fibrosis	Usually mild and self-limited	May be severe and progressive
Local and systemic signs	Prominent	Less

Characteristics of inflammations

	Acute	Chronic
Cause	Single injury	Permanent present of the causing agent /bacteria, etc./
Duration	Hours, days	Weeks, months, years; depending on the causing agent
Presentative symptom	↑ permeability, exudation	Proliferative fibroblasts No exudation
Main components in the process	Liquid Proteins /proteases and antiproteases/ PMN leukocytes Macrophages	Macrophage Lymphocytes Eosinophyl granulocytes Connective tissue hiperplasy
Connecting reactions	Thrombosis	Immune response

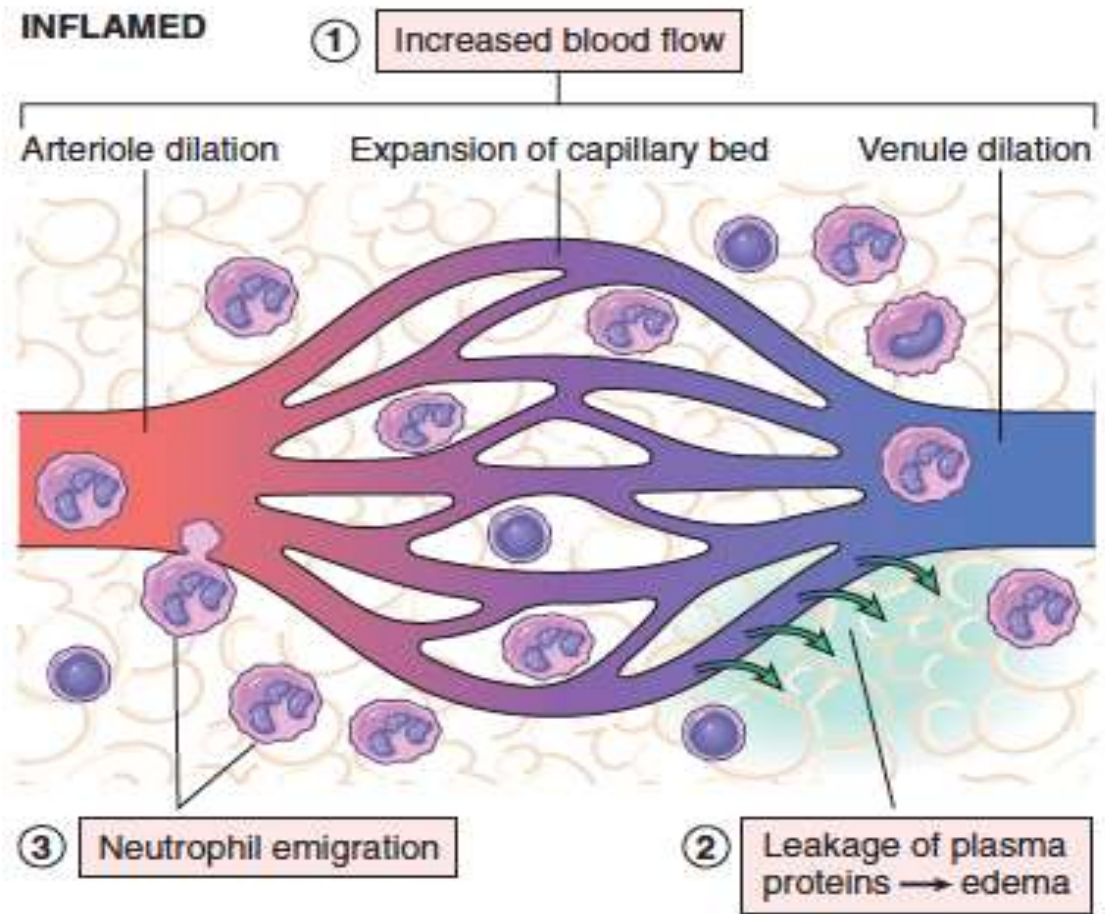
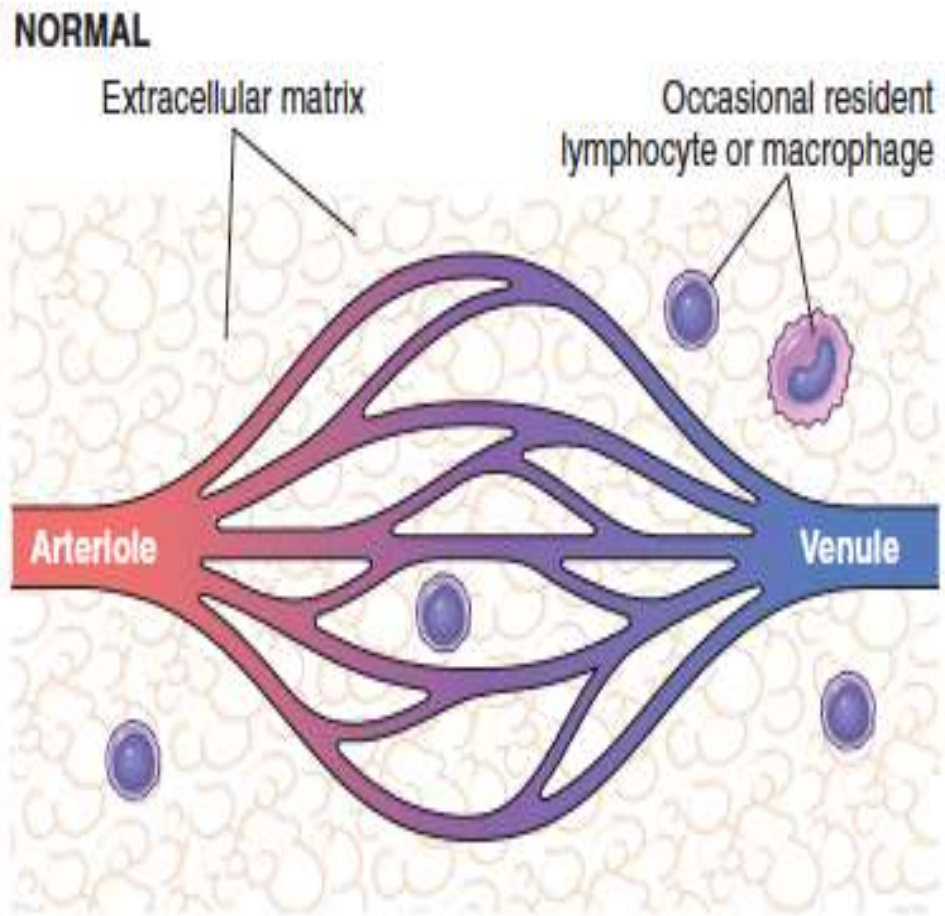
Components of Inflammatory Response



Components of Inflammatory Response

- 1. Circulating bone marrow-derived cells:** include leukocytes, neutrophils, eosinophils, basophils, lymphocytes, monocytes, & platelets.
1. الخلايا المشتقة من نخاع العظم المنتشرة: تشمل الكريات البيضاء، والعدلات، والحمضات، والقاعديات، والليمفاويات، والوحيدات، والصفائح الدموية.
- 2. Circulating proteins:** include clotting factors, kininogens, & complement components, all are synthesized by the liver.
2. البروتينات المنتشرة: تشمل عوامل التخثر، والكينينوجينات، ومكونات المتممة، وكلها يتم تصنيعها بواسطة الكبد.
- 3. Vascular wall cells:** include endothelial cells (EC), and the underlying smooth muscle cells (SMC).
3. خلايا جدار الأوعية الدموية: تشمل الخلايا البطانية (EC)، وخلايا العضلات الملساء (SMC) التي تقع أسفلها.
- 4. Connective tissue cells:** include mast cells, macrophages & lymphocytes; to Phagocytose and the fibroblasts that synthesize the extracellular matrix (ECM).
4. خلايا النسيج الضام: تشمل الخلايا البدينة والبلعميات والخلايا اللمفاوية: التي تقوم بالبلعمة، والخلايا الليفية التي تُصنع المادة الخلوية خارج الخلية (ECM).
- 5. The extracellular matrix (ECM):** consist of fibrous structural proteins (e.g., collagen & elastin).
5. المادة الخلوية خارج الخلية (ECM): تتكون من بروتينات هيكلية ليفية (مثل الكولاجين والإيلاستين).
tissue repair

Acute Inflammation



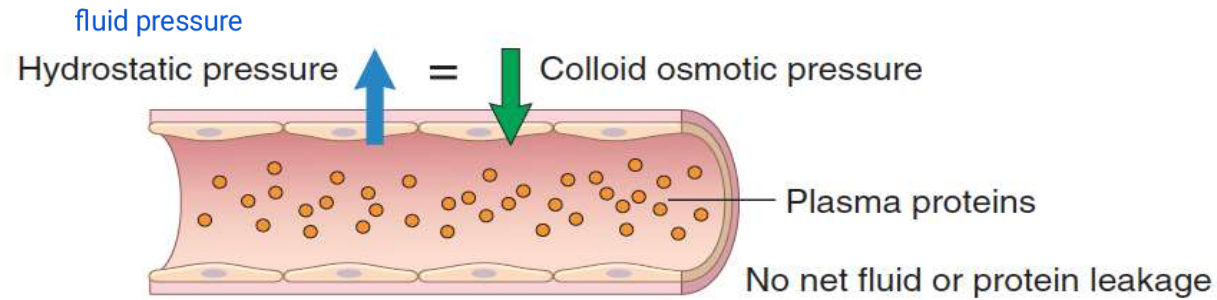
Major Events In Inflammation

1. Vasodilation causing increased blood flow (warmth and erythema)
2. Extravasation and leakage of plasma fluids & proteins (edema)
3. Emigration of the leukocytes from and their accumulation at the site of injury

1. توسع الأوعية الدموية مما يؤدي إلى زيادة تدفق الدم (دفء واحمرار)
 2. تسرب سوائل وبروتينات البلازما (وذمة)
 3. هجرة الكريات البيضاء من موقع الإصابة وتراكمها فيه

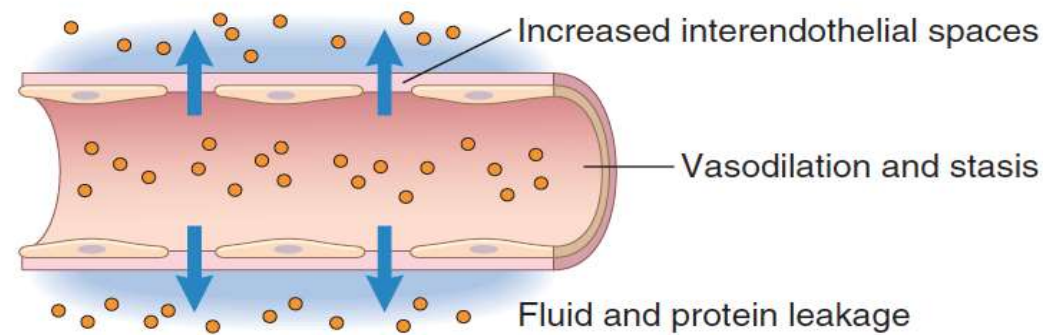
Vasodilation

A. NORMAL



B. EXUDATE

(high protein content, and may contain some white and red cells)

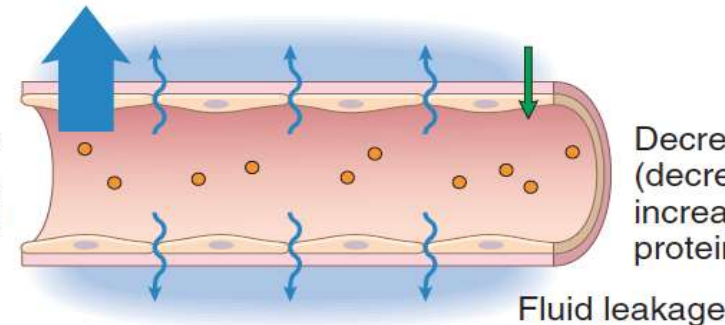


Inflammation

C. TRANSUDATE

(low protein content, few cells)

Increased hydrostatic pressure (venous outflow obstruction, [e.g., congestive heart failure])



Decreased colloid osmotic pressure (decreased protein synthesis [e.g., liver disease]; increased protein loss [e.g., kidney disease]; protein malnutrition [e.g., kwashiorkor])

الشكل 3.2: تكوين النضحات والرشحات. (أ) يبلغ الضغط الهيدروستاتيكي الطبيعي (السهم الأزرق) حوالي 32 مم زئبق عند الطرف الشرياني للشعيرات الدموية و12 مم زئبق عند الطرف الوريدي، ويبلغ متوسط الضغط الأسموزي الغرواني للأنسجة حوالي 25 مم زئبق (السهم الأخضر)، وهو ما يعادل متوسط ضغط الشعيرات الدموية. لذلك، يكون التدفق الصافي للسوائل عبر الأوعية الدموية شبه معدوم. (ب) تتكون النضحة في حالة الالتهاب لأن نفاذية الأوعية الدموية تزداد نتيجة انكماش الخلايا البطانية، مما يخلق مساحات يمكن للسوائل والبروتينات أن تمر من خلالها. (ج) يتكون الرشح عندما يتسرب السائل بسبب زيادة الضغط الهيدروستاتيكي أو انخفاض الضغط الأسموزي.

انخفاض الضغط الأسموزي الغرواني (انخفاض تخليق البروتين) على سبيل المثال، أمراض الكبد): زيادة فقدان البروتين (على سبيل المثال، أمراض الكلى)، سوء التغذية البروتينية (على سبيل المثال، كواشيوركور)

زيادة الضغط الهيدروستاتيكي (انسداد التدفق الوريدي، على سبيل المثال، قصور القلب الاحتقاني))

Fig. 3.2 Formation of exudates and transudates. (A) Normal hydrostatic pressure (blue arrow) is about 32 mm Hg at the arterial end of a capillary bed and 12 mm Hg at the venous end; the mean colloid osmotic pressure of tissues is approximately 25 mm Hg (green arrow), which is equal to the mean capillary pressure. Therefore, the net flow of fluid across the vascular bed is almost nil. (B) An exudate is formed in inflammation because vascular permeability increases as a result of retraction of endothelial cells, creating spaces through which fluid and proteins can pass. (C) A transudate is formed when fluid leaks out because of increased hydrostatic pressure or decreased osmotic pressure.

Responses of Lymphatic Vessels

- بالإضافة إلى الأوعية الدموية، تشارك الأوعية اللمفاوية أيضًا في الاستجابة الالتهابية.

- In addition to blood vessels, lymphatic vessels also participate in the inflammatory response.

بتعمل rolling

- In inflammation, lymph flow is *increased and helps drain edema fluid*, leukocytes, and cell debris from the extravascular space.

- In severe inflammatory reactions, especially to microbes, the lymphatics may transport the offending agent, contributing to its dissemination. The lymphatics may become secondarily inflamed (*lymphangitis*), as may the draining lymph nodes (*lymphadenitis*).



- في تفاعلات الالتهاب الشديدة، وخاصةً تجاه الميكروبات، قد تنقل الأوعية اللمفاوية العامل المسبب، مما يساهم في انتشاره. قد تصاب الأوعية اللمفاوية بالتهاب ثانوي (التهاب الأوعية اللمفاوية)، وكذلك العقد اللمفاوية المصرفة (التهاب العقد اللمفاوية).

Mechanisms of increased vascular permeability

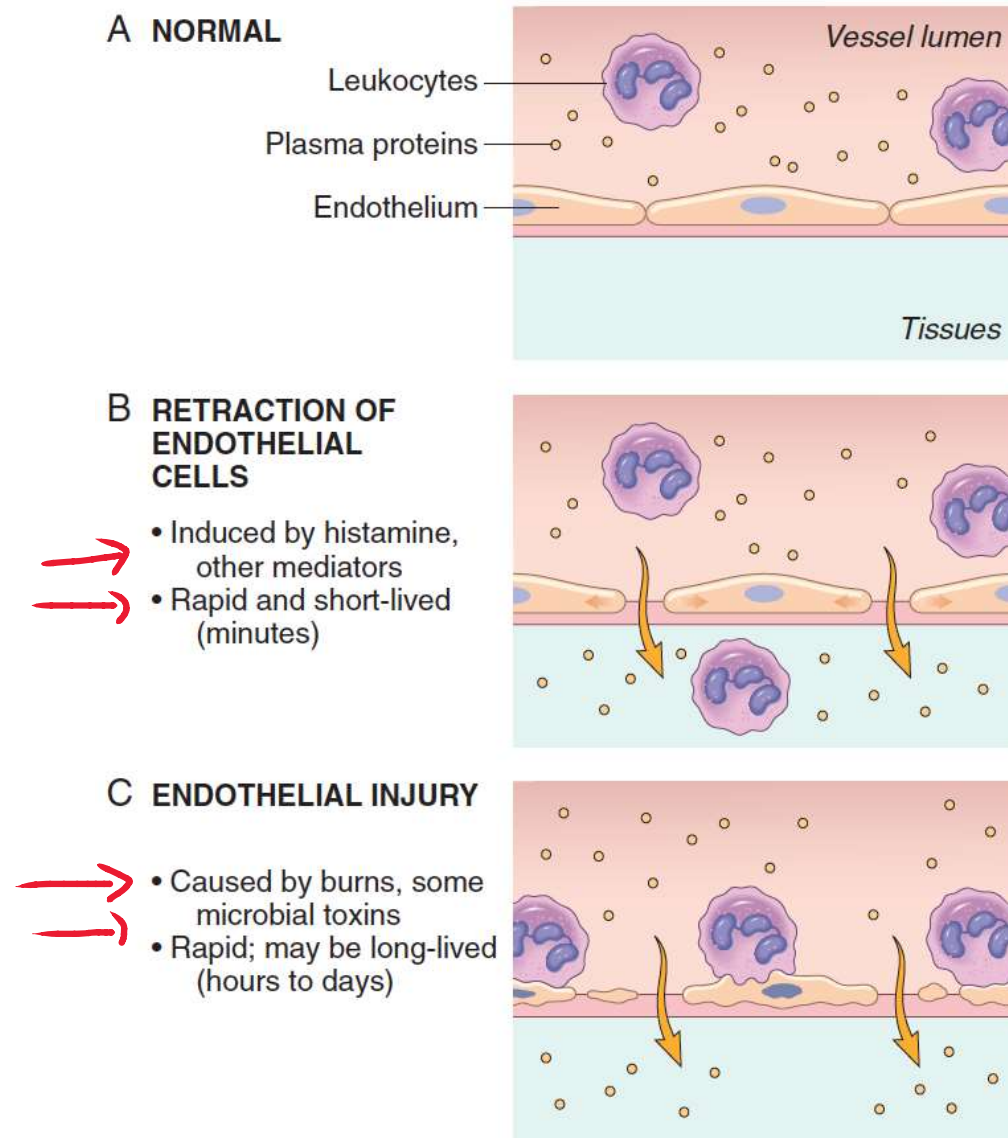


Fig. 3.3 Principal mechanisms of increased vascular permeability in inflammation and their features and underlying causes.

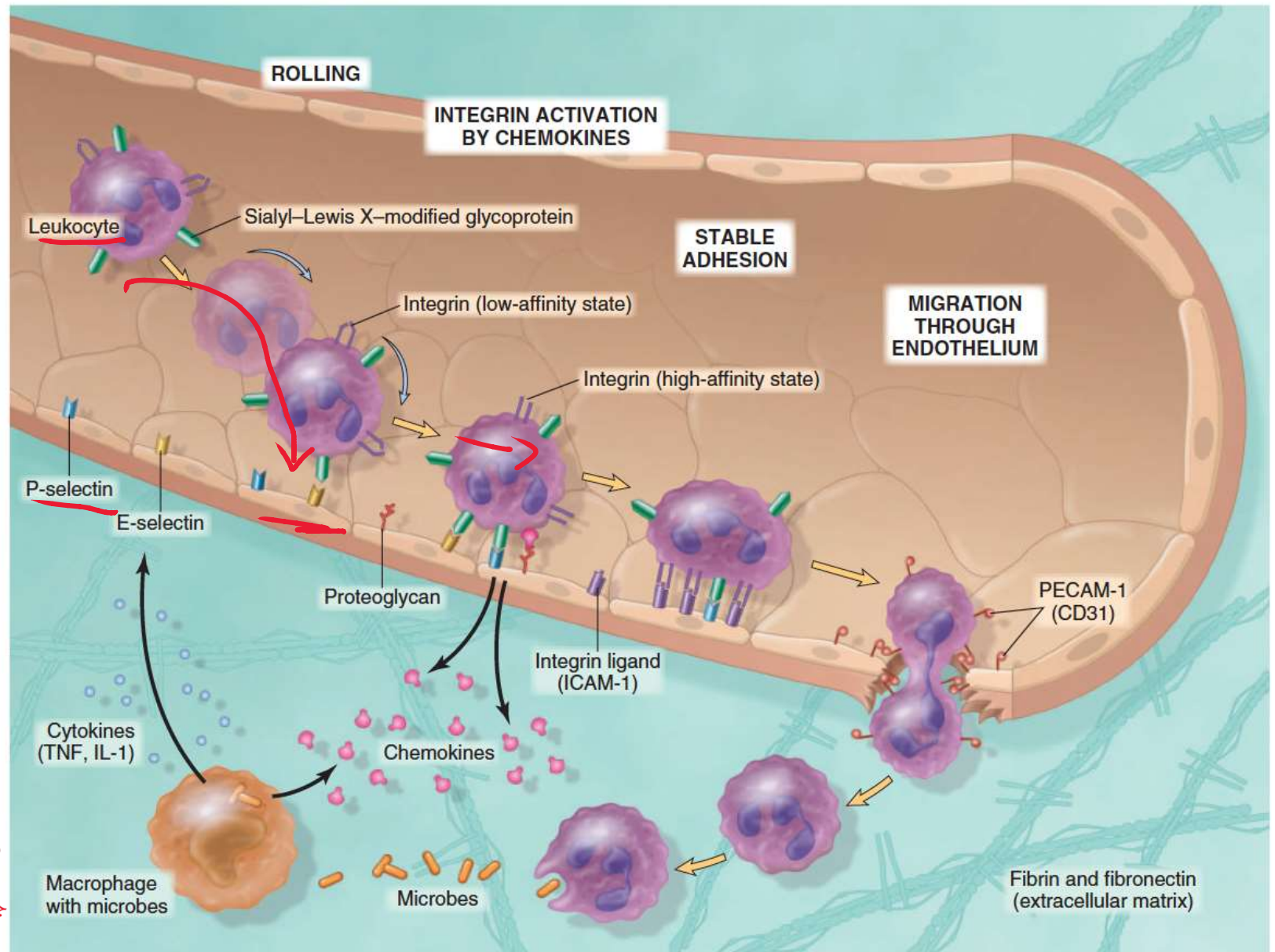
Increased Vascular Permeability

هناك ثلاثة أنماط أساسية لزيادة النفاذية:

• There are three basic patterns of increased permeability:

- ^{مدته قصيره} **Immediate transient response:** Histamine-type. استجابة عابرة فورية. من نوع الهيستامين
- ^{مدة اطول شوي} **Immediate-sustained response:** which is seen in severe injury and is associated with damage to endothelial cells. استجابة فورية مستدامة: والتي تُرى في الإصابات الشديدة وترتبط بتلف الخلايا البطانية.
- ^{مدة طويلة جدا} **Delayed prolonged response:** as in hypersensitivity type IV & exposure to ultraviolet light. استجابة طويلة متأخرة: مثل فرط الحساسية من النوع الرابع والتعرض للأشعة فوق البنفسجية.

Leukocyte Recruitment to Sites of Inflammation



الشكل 3.4: عملية هجرة الكريات البيضاء متعددة المراحل عبر الأوعية الدموية، موضحة هنا للعدلات. تتدحرج الكريات البيضاء أولاً، ثم تُنشط وتلتصق بالبطانة الوعائية، ثم تهاجر عبر البطانة، وتخترق الغشاء القاعدي، وتتحرك نحو عوامل الجذب الكيميائي المنبعثة من مصدر الإصابة. تلعب جزيئات مختلفة أدواراً رئيسية في كل خطوة من هذه العملية: السليكتينات في التدحرج، والكيموكينات (التي تظهر عادةً مرتبطة بالبروتيوغليكانات) في تنشيط العدلات لزيادة قوة ارتباط الإنتغرينات، والإنتغرينات في الالتصاق المحكم، و CD31 (PECAM-1) في الهجرة عبر البطانة. جزيء ICAM-1، جزيء الالتصاق بين الخلايا-1، جزيء PECAM-1 (CD31)، جزيء الالتصاق بين الخلايا البطانية الصفحية-1، عامل نخر الورم.

Fig. 3.4 The multistep process of leukocyte migration through blood vessels, shown here for neutrophils. The leukocytes first roll, then become activated and adhere to endothelium, then transmigrate across the endothelium, pierce the basement membrane, and move toward chemoattractants emanating from the source of injury. Different molecules play predominant roles at each step of this process: selectins in rolling; chemokines (usually displayed bound to proteoglycans) in activating the neutrophils to increase avidity of integrins; integrins in firm adhesion; and CD31 (PECAM-1) in transmigration. ICAM-1, Intercellular adhesion molecule-1; PECAM-1 (CD31), platelet endothelial cell adhesion molecule-1; TNF, tumor necrosis factor.

يتكون تسلسل تجنيد الكريات البيضاء من إلى تجويف الأوعية الدموية خارج الأوعية من:

• The sequence of events in the recruitment of leukocytes from the vascular lumen to the extravascular space consists of:

التهميش والتدحرج على طول جدار الوعاء،

① **margination and rolling along the vessel wall;**

الالتصاق القوي بالبطانة،

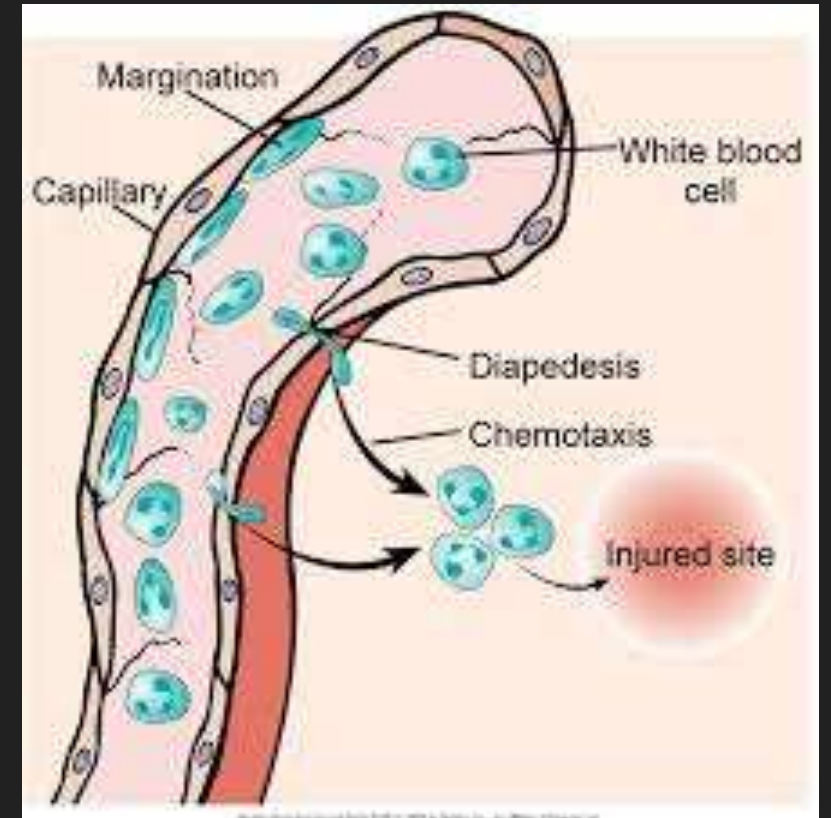
② **firm adhesion to the endothelium;**

الهجرة عبر الخلايا البطانية، و

③ **transmigration between endothelial cells; and**

④ **migration in interstitial tissues toward a chemotactic stimulus**

الهجرة في الأنسجة الخلالية باتجاه محفز كيميائي



Mediators of cellular rolling and adhesion

• 1-The selectins which consist of

• يقتصر السليكتين E على الخلايا البطانية.

• E-selectin is confined to the endothelial cells.

• P-selectin is present on the platelets. • يوجد السليكتين P على الصفائح الدموية.

• L-selectin is present on leukocytes, especially lymphocytes, it adheres lymphocytes to the endothelium.

• يوجد السليكتين L على الكريات البيضاء، وخاصة الخلايا الليمفاوية، وهو يلتصق بالخلايا الليمفاوية بالبطانة.

• 2-The immunoglobulin family molecules: include two endothelial adhesion molecules:

• 2-جزيئات عائلة الغلوبولين المناعي: تشمل جزيئين للالتصاق البطاني:

• An intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) & Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), both molecules interact with integrins found on leukocytes.

• جزيء الالتصاق بين الخلايا 1 (ICAM-1) وجزيء الالتصاق الخلوي الوعائي 1 (VCAM-1)، يتفاعلان مع الإنتغرينات الموجودة على الكريات البيضاء.

• 3-The integrins & mucin-like glycoprotein: are

① transmembrane-adhesive glycoproteins that also function as
② receptors for the extracellular matrix.

• 3-الإنْتغرينات والبروتين السكري الشبيه بالميويسين: بروتينات سكرية لاصقة عبر الغشاء تعمل أيضًا كمستقبلات للمصفوفة خارج الخلية.

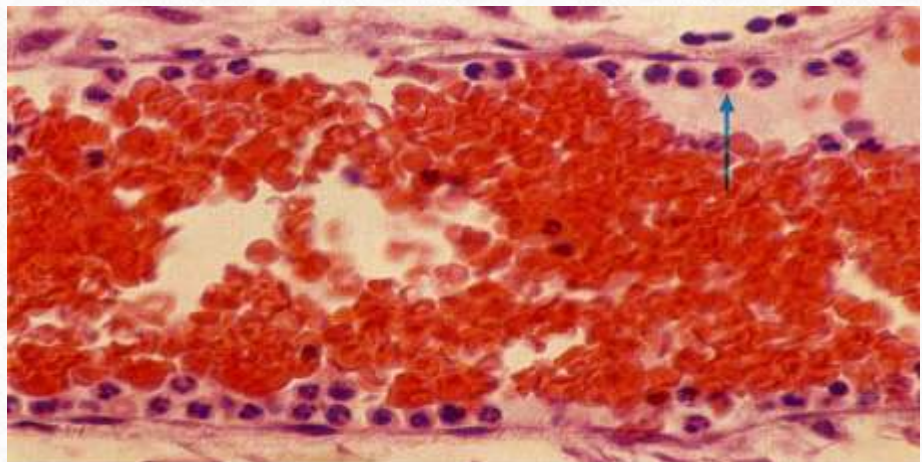
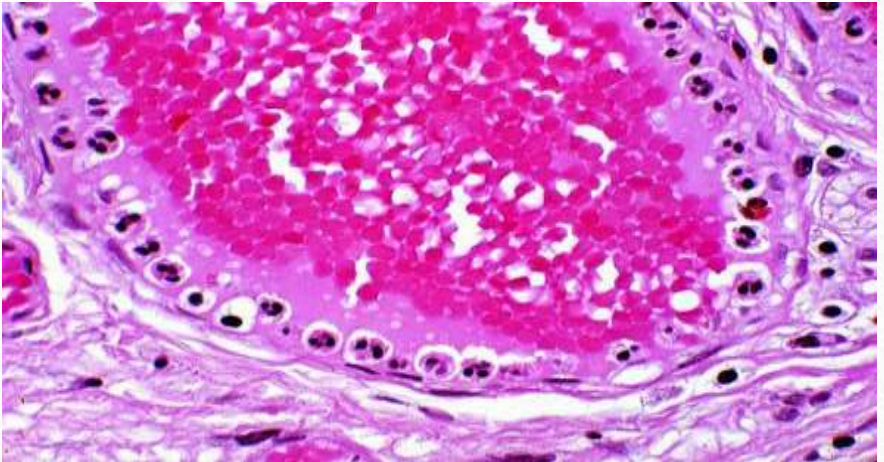
(1) هجرة الكريات البيضاء وتدحرجها

(1) Leukocyte **Margination** and Rolling

→ هي نفسها ال rolling ←

endothelium lined by WBC an appearance called **pavementing

**بطانة الأوعية الدموية المبطنة بالكريات البيضاء، وهو مظهر يسمى PaVementng



(2) Adhesion

- The **rolling leukocytes** are **able to sense changes in the endothelium** that allows them to **adhere firmly to endothelial surfaces**, this process is **mediated by integrins** expressed on leukocyte cell surfaces interacting with their ligands (selectins) on endothelial cells.

- تستطيع الكريات البيضاء المتدحرجة استشعار التغيرات في البطانة الوعائية مما يسمح لها بالالتصاق بقوة بأسطحها، وتتوسط هذه العملية الإنتغرينات الموجودة على أسطح خلايا الكريات البيضاء والتي تتفاعل مع روابطها (السليكتينات) على الخلايا البطانية.

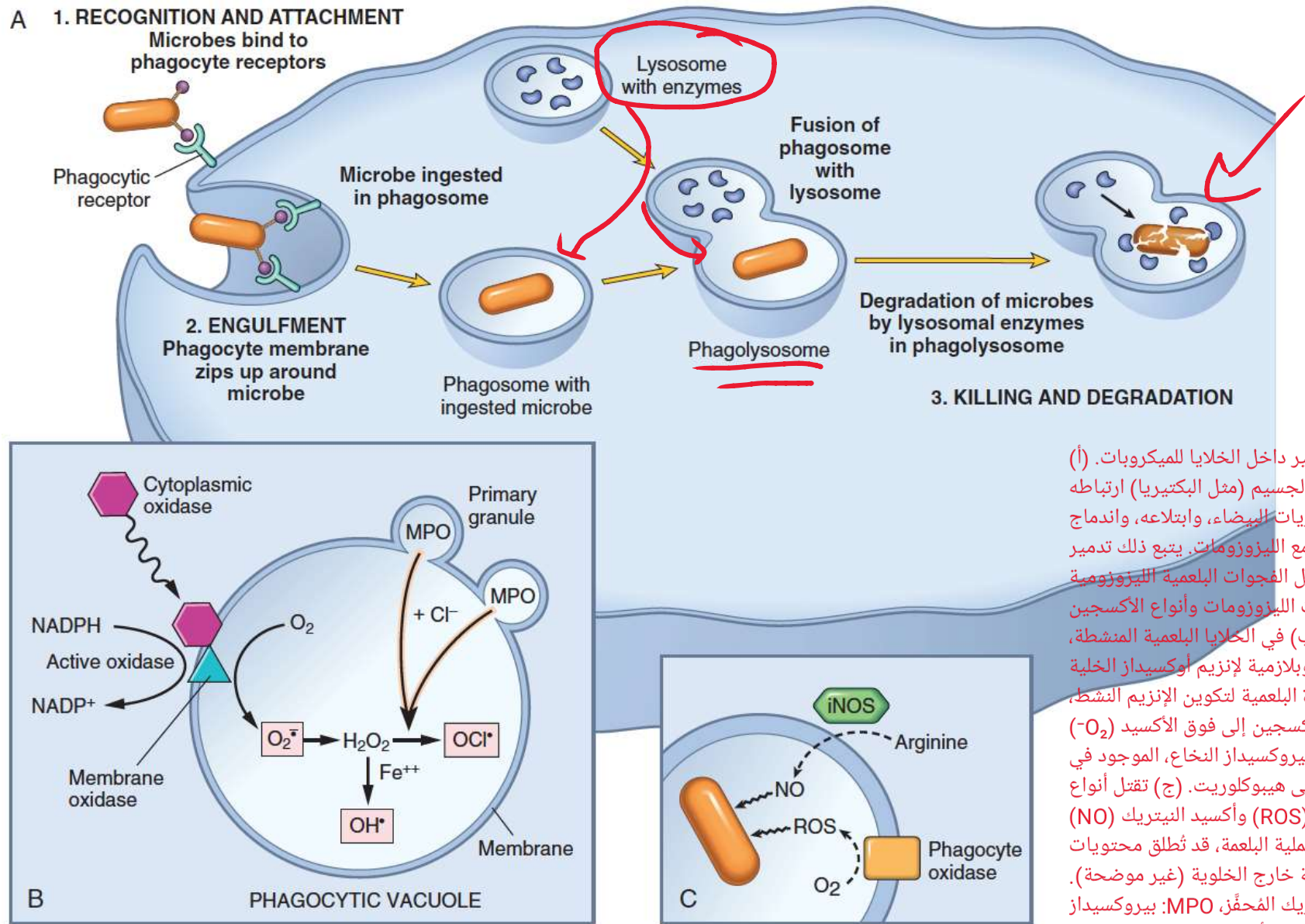
(3) الهجرة عبر جدار الأوعية (الانسلال)

(3) Transmigration (Diapedesis)

• After being arrested on the endothelial surface, leukocytes migrate through the vessel wall primarily by squeezing between cells at intercellular junctions.

• بعد توقفها على سطح البطانة الوعائية، تهاجر الكريات البيضاء عبر جدار الوعاء بشكل أساسي عن طريق الضغط بين الخلايا عند الوصلات بين الخلايا.

Phagocytosis



الشكل 3.7: البلعمة والتدمير داخل الخلايا للميكروبات. (أ) تتضمن عملية البلعمة لجسيم (مثل البكتيريا) ارتباطه بمستقبلات على غشاء الكريات البيضاء، وابتلاعه، واندماج الفجوات البلعمية مع الليزوزومات. يتبع ذلك تدمير الجسيمات المبتلعة داخل الفجوات البلعمية الليزوزومية بواسطة إنزيمات الليزوزومات وأنواع الأكسجين والنيروجين التفاعلية. (ب) في الخلايا البلعمية المنشطة، تتجمع المكونات السيتوبلازمية لإنزيم أوكسيداز الخلية البلعمية في غشاء الفجوة البلعمية لتكوين الإنزيم النشط، الذي يحفز تحويل الأكسجين إلى فوق الأكسيد (O_2^-) و H_2O_2 . يحول إنزيم بيروكسيداز النخاع، الموجود في حبيبات العدلات، H_2O_2 إلى هيبوكلوريت. (ج) تقتل أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وأكسيد النيتريك (NO) الميكروبات المبتلعة. أثناء عملية البلعمة، قد تطلق محتويات الحبيبات في الأنسجة خارج الخلية (غير موضحة). إنزيم أكسيد النيتريك المحفّز، MPO: بيروكسيداز النخاع، ROS: أنواع الأكسجين التفاعلية.

Fig. 3.7 Phagocytosis and intracellular destruction of microbes. (A) Phagocytosis of a particle (e.g., a bacterium) involves binding to receptors on the leukocyte membrane, engulfment, and fusion of the phagocytic vacuoles with lysosomes. This is followed by destruction of ingested particles within the phagolysosomes by lysosomal enzymes and by reactive oxygen and nitrogen species. (B) In activated phagocytes, cytoplasmic components of the phagocyte oxidase enzyme assemble in the membrane of the phagosome to form the active enzyme, which catalyzes the conversion of oxygen into superoxide (O_2^-) and H_2O_2 . Myeloperoxidase, present in the granules of neutrophils, converts H_2O_2 to hypochlorite. (C) Microbicidal reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) kill ingested microbes. During phagocytosis, granule contents may be released into extracellular tissues (not shown). *iNOS*, Inducible NO synthase; *MPO*, myeloperoxidase; ROS, reactive oxygen species.

Chemical Mediators

المواد الكيميائية مشتقة إما من البلازما أو الأنسجة، وهي تعمل كحلقة وصل بين حدوث الإصابة وبداية الالتهاب.

Chemical substances are derived from either plasma or the tissues, they act as a link between the occurrence of injury and the onset of inflammation.

وهي تنقسم إلى فئتين رئيسيتين:

They are divided into two major categories :

- **Plasma Derived-Mediators**, these include:

1. **The kinin system.** يلي بعملنا vasodilation

الوسائط المشتقة من البلازما، وتشمل:

1. نظام الكينين.

2. نظام المتممة.

3. نظام التخثر والتحلل الليفي.

2. **The complement system.**

3. **The coagulation & fibrinolytic system.**

انشرحت بشابتر كامل

في عنا clot بدو يصيرها lysis وهو عكس ال coagulation

الوسطاء المشتقون من الخلايا، يشملون:

- **Cell derived mediators**; these include:

- **circulating platelets, basophils, endothelial cells monocyte/macrophages, tissue mast cells and the injured tissue itself are all potential cellular sources of vasoactive mediators.**

الصفائح الدموية المنتشرة، والخلايا القاعدية، والخلايا البطانية (الوحيدات/الضامة)، والخلايا البدينة للأنسجة والأنسجة المصابة نفسها كلها مصادر خلوية محتملة للوسطاء النشطين في الأوعية.

Chemical Mediators

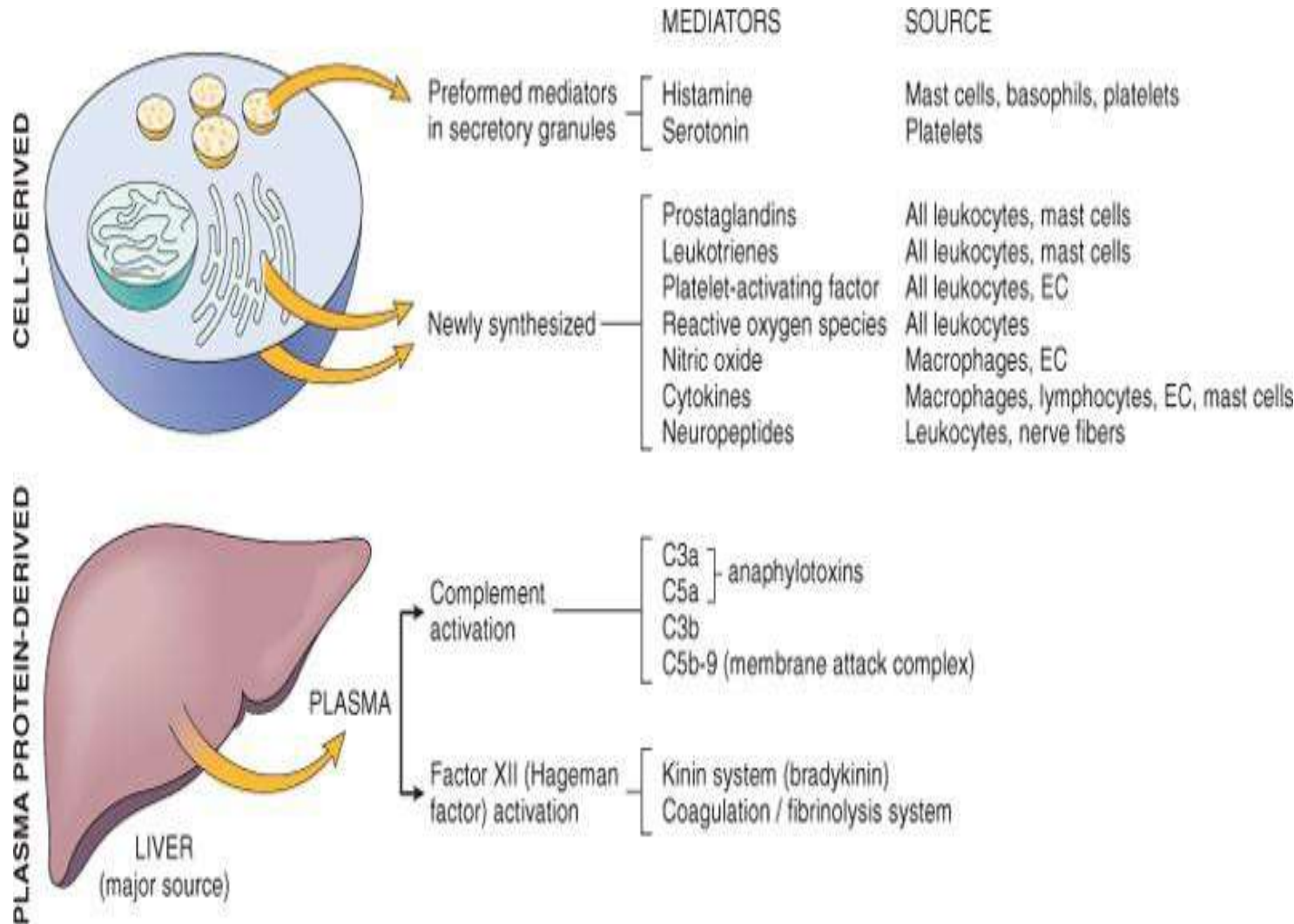


Table 3.5 Principal Mediators of Inflammation جدا مهم

Mediator	Source	Action
Histamine	Mast cells, basophils, platelets	Vasodilation, increased vascular permeability, endothelial activation
Prostaglandins	Mast cells, leukocytes	Vasodilation, pain, fever
Leukotrienes	Mast cells, leukocytes	Increased vascular permeability, chemotaxis, leukocyte adhesion, and activation
Cytokines (TNF, IL-1, IL-6)	Macrophages, endothelial cells, mast cells	Local: endothelial activation (expression of adhesion molecules). Systemic: fever, metabolic abnormalities, hypotension (shock)
Chemokines	Leukocytes, activated macrophages	Chemotaxis, leukocyte activation
Platelet-activating factor	Leukocytes, mast cells	Vasodilation, increased vascular permeability, leukocyte adhesion, chemotaxis, degranulation, oxidative burst
Complement	Plasma (produced in liver)	Leukocyte chemotaxis and activation, direct target killing (membrane attack complex), vasodilation (mast cell stimulation)
Kinins	Plasma (produced in liver)	Increased vascular permeability, smooth muscle contraction, vasodilation, pain

Major roles of cytokines in acute inflammation

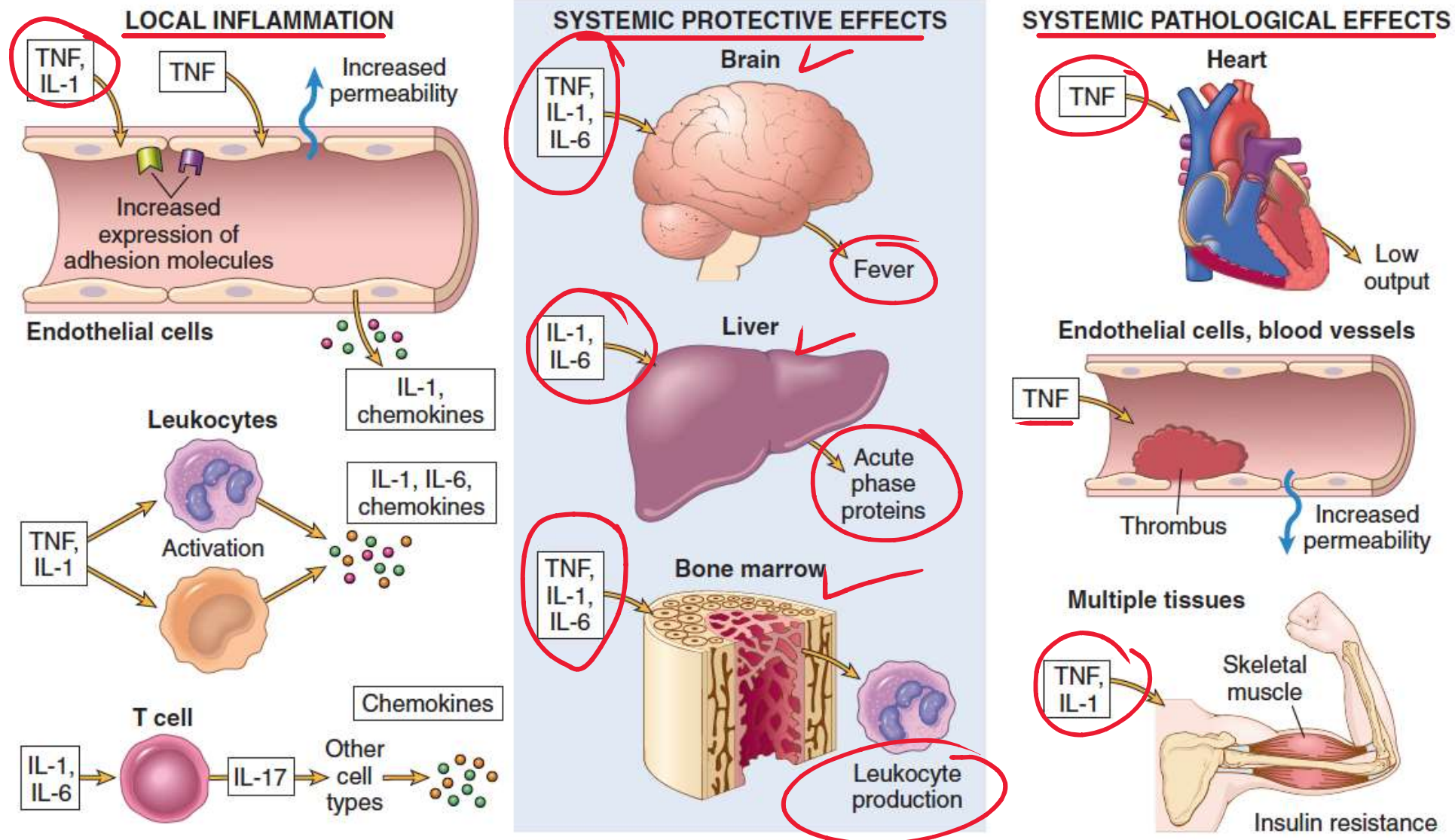


Fig. 3.10 Major roles of cytokines in acute inflammation. PDGF, Platelet-derived growth factor; PGE, prostaglandin E; PGI, prostaglandin I.

The complement system

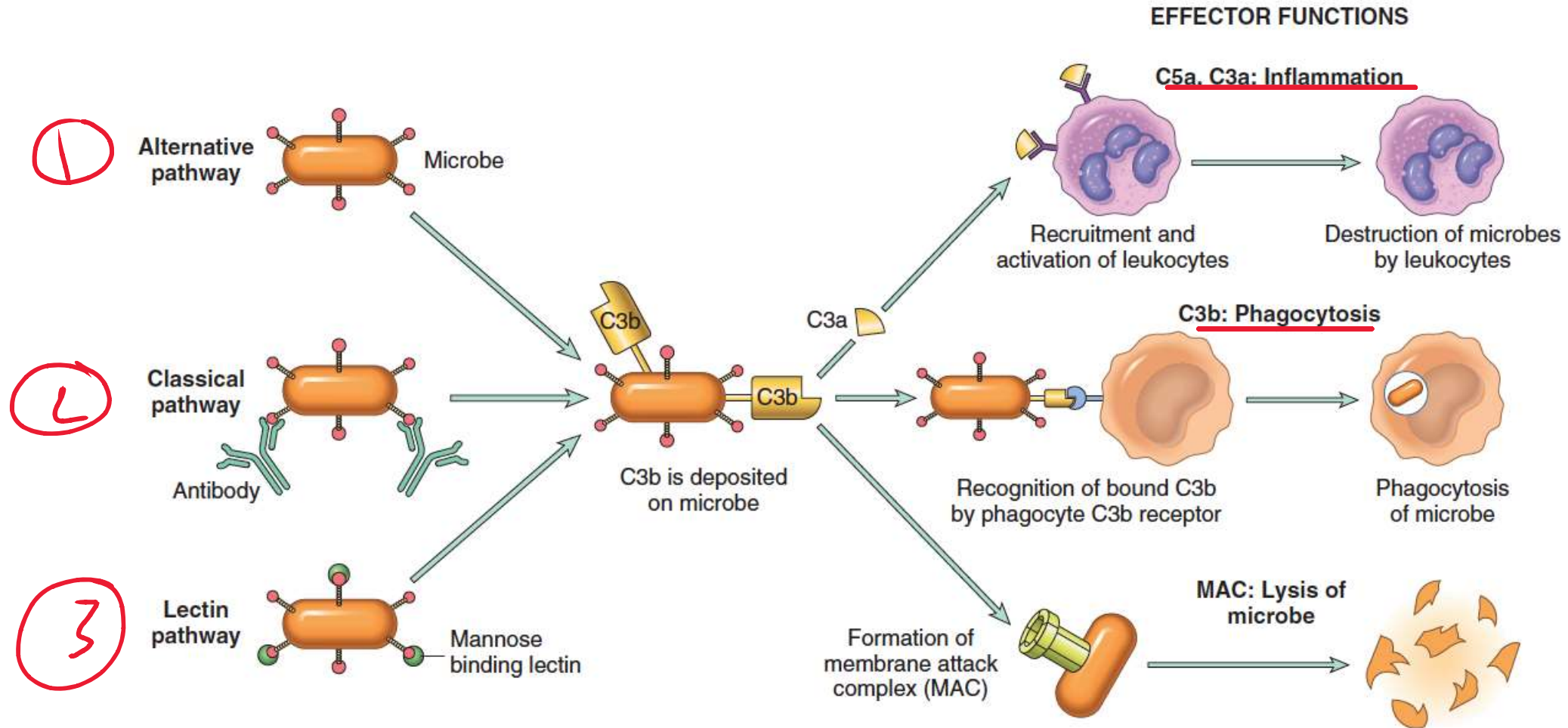


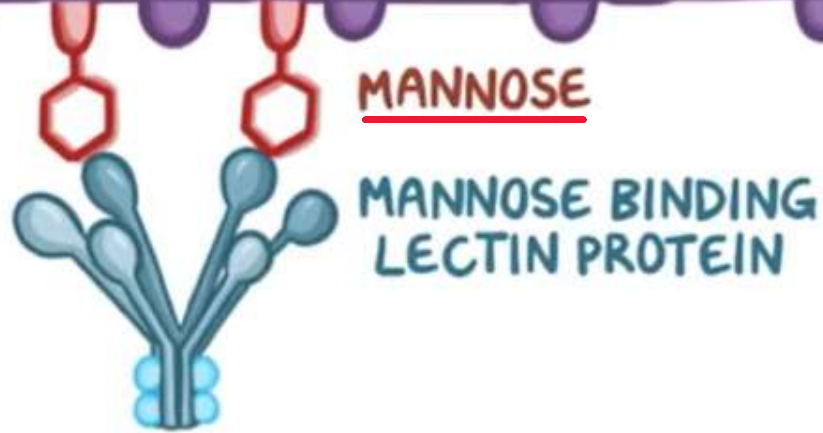
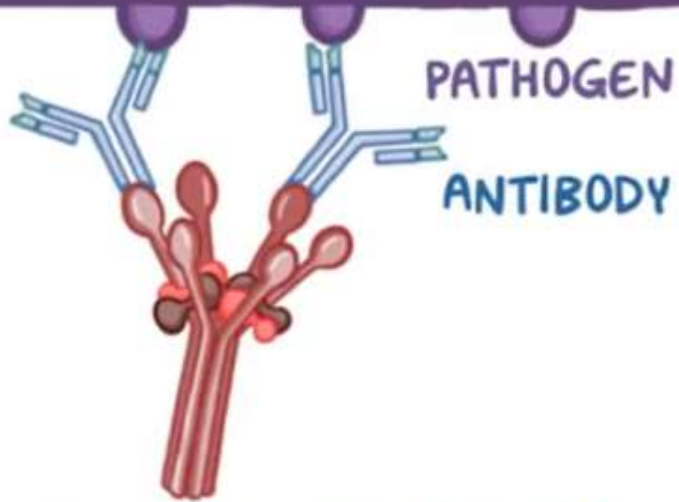
Fig. 3.11 The activation and functions of the complement system. Activation of complement by different pathways leads to cleavage of C3. The functions of the complement system are mediated by breakdown products of C3 and other complement proteins, and by the membrane attack complex (MAC).

الشكل 3.1 | تنشيط ووظائف نظام المتممة. يؤدي تنشيط المتممة عبر مسارات مختلفة إلى انقسام C3. تتوسط وظائف نظام المتممة نواتج تحلل C3 وبروتينات المتممة الأخرى، ومعقد الهجوم الغشائي (MAC).

CLASSICAL PATHWAY

LECTIN BINDING PATHWAY

ALTERNATIVE PATHWAY



* ALONG THE WAY

- ↳ C5a + C3a → CHEMOTAXIN
→ ANAPHYLATOXINS
- ↳ C3b → OPSONIN

HELP DESTROY PATHOGEN



↳ CONTRACTION OF SMOOTH MUSCLES

↳ BRONCHIAL CONSTRICTION

↳ ↑ VASCULAR PERMEABILITY

ANAPHYLATOXINS

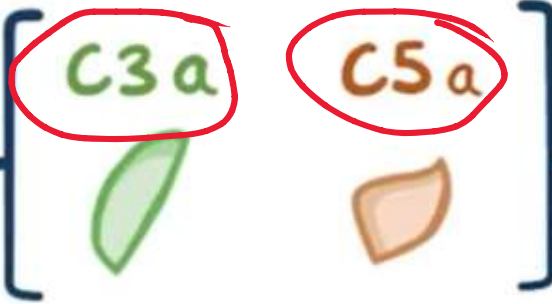
MAST CELLS

BASOPHILS



↳ RELEASE PROINFLAMMATORY MOLECULES (HISTAMINE & HEPARIN)

C3b
OPSONIN



CHEMOTAXINS

NEUTROPHILS

EOSINOPHILS



MONOCYTES

MACROPHAGES



MAC

C9

C5

C6

C7

C8

Effects of the complement system

(1) التأثيرات الوعائية: يزيد C3a و C5a (الأنافيلاتوكسينات) من نفاذية الأوعية الدموية ويسببان توسعها.

(1) **Vascular effects: C3a & C5a (anaphylatoxins)** increase vascular permeability & cause vasodilation.

(2) **WBC activation, adhesion, & chemotaxis: C5a** activates WBC, increases their adhesion to EC (integrins), & is a potent chemotactic agent for all WBC (except lymphocytes).

(2) تنشيط خلايا الدم البيضاء، والتصاقها، وانجذابها الكيميائي: ينشط C5a خلايا الدم البيضاء، ويزيد من التصاقها بالخلايا البطانية (الإنترغرينات)، وهو عامل انجذاب كيميائي قوي لجميع خلايا الدم البيضاء (باستثناء الخلايا الليمفاوية).

(3) **Phagocytosis: When fixed to a microbial surface, C3b & its inactive proteolytic product C3b act as opsonins, augmenting phagocytosis by neutrophils & macrophages, which express receptors for these complement products.**

(3) البلعمة: عند تثبيت C3b ونواتجه البروتيني غير النشط C3b على سطح ميكروبي، فإنهما يعملان كعوامل مُحفزة للبلعمة، مما يُعزز عملية البلعمة بواسطة العدلات والبلعميات، التي تُعبر عن مستقبلات لهذه المنتجات المُكتملة.

(2) Kinin system activation

• في أي عامل XIIa يحول البريكالين البرين البلازمي إلى كالكين، والذي يعمل على الكينين عالي الوزن الجزيئي (HMWK) المتداول، مما يؤدي في النهاية إلى تكوين البراديكينين.

- In which factor XIIa convert plasma prekallikrein into kallikrein, which act on the circulating HMWK (*high molecular weight kininogen*) that leads finally to the formation of bradykinin.

vasodilation

- **Bradykinin**, like Histamine causes arteriolar dilatation, increases vascular permeability, & bronchial smooth muscle contraction.

البراديكينين، مثل الهيستامين، يسبب توسع الشرايين، ويزيد من نفاذية الأوعية الدموية، ويحفز انقباض العضلات الملساء في القصبات الهوائية.

(3) The clotting system:

يرتبط نظام التخثر والالتهاب ارتباطًا وثيقًا.

The clotting system & inflammation are intimately connected processes.

The clotting system is divided into two pathways that play a role in the activation of thrombin and formation of fibrin.

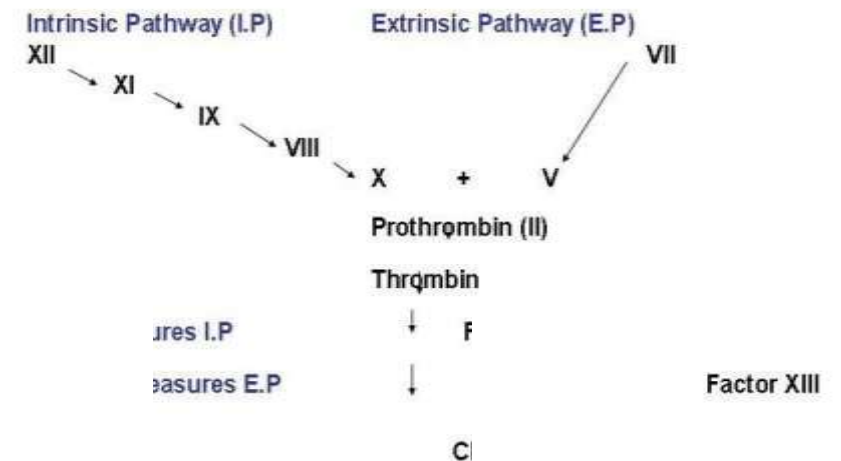
ينقسم نظام التخثر إلى مسارين يلعبان دورًا في تنشيط الثرومبين وتكوين الفيبرين.

I- The intrinsic clotting pathway

II- The extrinsic pathway

المسار الداخلي للتخثر،
المسار الخارجي

The Clotting Cascade



Clotting factors and inflammation

(1) يزيد العامل Xa من نفاذية الأوعية الدموية وهجرة خلايا الدم البيضاء.

(1) Factor Xa increases vascular permeability & WBC emigration.

(2) Thrombin enhances WBC adhesion to EC.

(2) يعزز الثرومبين التصاق خلايا الدم البيضاء بالخلايا البطانية.

(3) Fibrinogen cleavage results in the generation of fibrinopeptides that increases vascular permeability & are chemotactic for WBC.

(3) يؤدي انقسام الفيبرينوجين إلى توليد الفيبرينوببتيدات التي تزيد من نفاذية الأوعية الدموية وتكون جاذبة كيميائيًا لخلايا الدم البيضاء.

Cell-derived mediators

1. الوسائط المُشكَّلة مسبقًا في الحبيبات الإفرازية للخلايا: على سبيل المثال، يُفرز الهيستامين بواسطة الخلايا البدينة والخلايا القاعدية والصفائح الدموية. يُفرز السيروتونين بواسطة الصفائح الدموية. تُفرز الإنزيمات الليزوزومية بواسطة العدلات والبلعيمات.

1. Preformed mediators in secretory granules of cells: e.g.

Histamine is secreted by mast cells, basophils & platelets.

Serotonin is secreted by platelets.

Lysosomal enzymes are secreted by neutrophils & macrophages.

2. الوسائط المصنعة حديثًا: على سبيل المثال

2. Newly-synthesized mediators: e.g.

يتم إفراز البروستاجلاندينات (PG) بواسطة جميع خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية والخلايا البطانية.

Prostaglandins (PG) are secreted by all WBC, platelets, and endothelial cells.

يتم إفراز الليكوترينات (LT) بواسطة جميع الكريات البيضاء.

Leukotriens (LT) are secreted by all leukocytes.

Platelets-activating factor (PAF) is secreted by leukocytes & endothelial cells.

يُفرز عامل تنشيط الصفائح الدموية (PAF) بواسطة الكريات البيضاء والخلايا البطانية.

Cytokines such as lymphokines are secreted by T-lymphocytes also by macrophages & mast cells.

تُفرز السيتوكينات، مثل الليمفوكينات، بواسطة الخلايا الليمفاوية التائية، وكذلك بواسطة البلاعم والخلايا البدينة.

Nitric oxide is secreted by macrophages. يعمل vasodilation

يُفرز أكسيد النيتريك بواسطة البلاعم.

Activated oxygen radicals (ROS) are released by all Leukocytes.

تُطلق جميع الكريات البيضاء جذور الأكسجين النشطة (ROS).

Other Cell-derived mediators

- Reactive Oxygen Species (ROS):

Released by neutrophils & macrophages during inflammation, have a role in microbial killing & tissue injury.

يتم إطلاقها بواسطة العدلات والبلعميات الكبيرة أثناء الالتهاب، ولها دور في قتل الميكروبات وإصابة الأنسجة.

- Nitric oxide (NO): يعمل vasodilation

A short-lived free radical gas produced by many cells, causing vasodilation & microbial killing.

غاز جذري حر قصير العمر تنتجه العديد من الخلايا، مما يسبب توسع الأوعية الدموية وقتل الميكروبات.

- Lysosomal enzymes:

Granules in neutrophils & monocytes, cause microbial killing and tissue injury.

حبيبات في العدلات والوحيدات، تسبب قتل الميكروبات وإصابة الأنسجة.

Table 3.8 Role of Mediators in Different Reactions of Inflammation

حفظ مهم

Reaction of Inflammation	Principal Mediators
Vasodilation	Histamine Prostaglandins
Increased vascular permeability	Histamine C3a and C5a (by liberating vasoactive amines from mast cells, other cells) Leukotrienes C ₄ , D ₄ , E ₄
Chemotaxis, leukocyte recruitment and activation	TNF, IL-1 Chemokines C3a, C5a Leukotriene B ₄
Fever	IL-1, TNF Prostaglandins
Pain	Prostaglandins Bradykinin
Tissue damage	Lysosomal enzymes of leukocytes Reactive oxygen species

MORPHOLOGIC PATTERNS OF ACUTE INFLAMMATION:

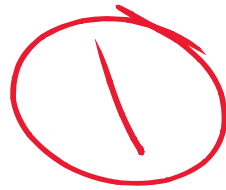
The

- causative agents.
- severity of injury.
- the type of tissue involved,

• العوامل المسببة.
• شدة الإصابة.
• نوع النسيج المصاب.

Can all modify the basic morphologic patterns of acute inflammation, producing distinctive appearances.

يمكن لجميعها تعديل الأنماط المورفولوجية الأساسية للالتهاب الحاد، مما ينتج عنه مظاهر مميزة.



Serous inflammation

يتميز هذا بتدفق سائل رقيق إما مشتق من الدم (مصل) أو إفراز الخلايا المتوسطة المصلية للغشاء البلوري، أو الصفاق، أو التامور، أو الخلايا الزلالية المبطنة لمفاصل الجسم.

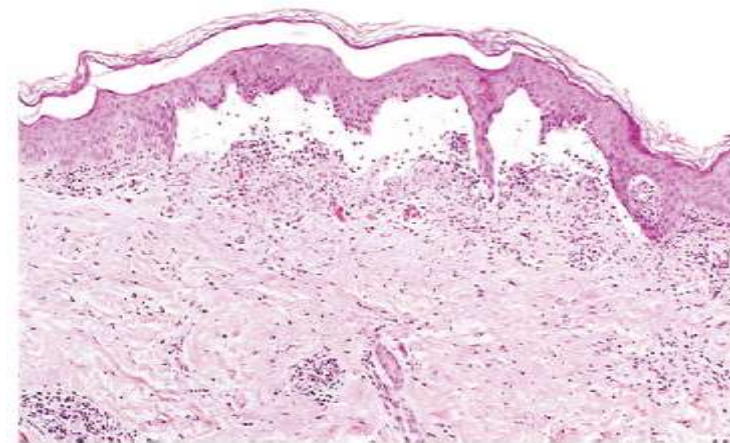
This is characterized by the **outpouring of thin fluid** that is either derived from the **blood (serum)** or the **secretion of serous mesothelial cells** of the **pleura, peritoneum, pericardium, or the synovial cells lining the joint spaces.**

- **Fluid accumulating in serous cavities** is called ***effusions***, as seen in Tuberculosis.

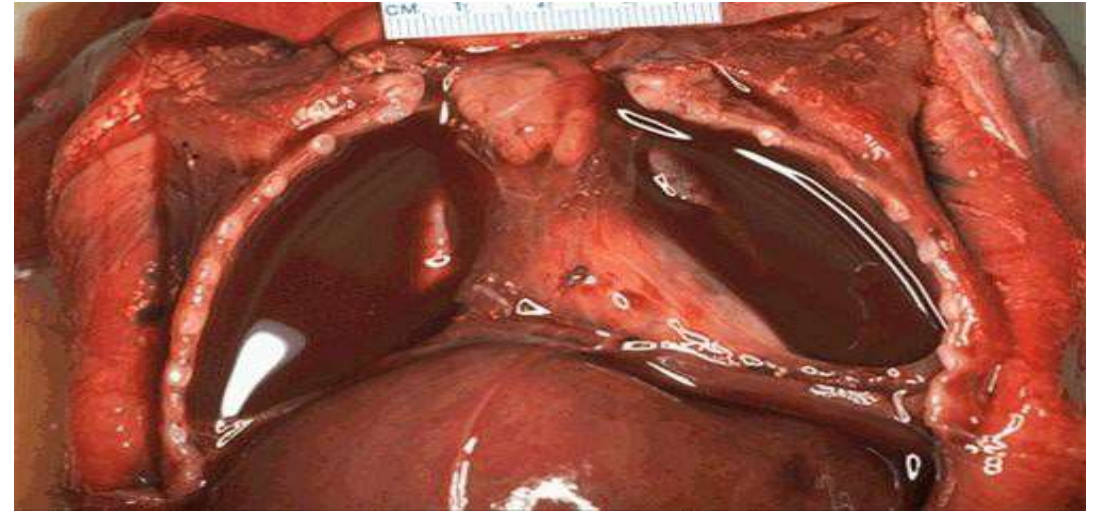
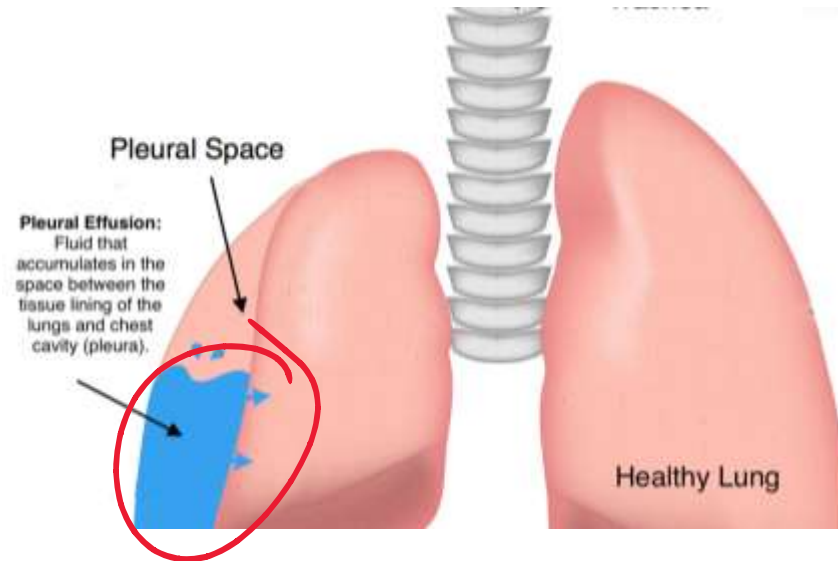
• يُطلق على السائل المتراكم في التجاويف المصلية اسم الانصباب، كما هو الحال في مرض السل.

- ***Skin blister*** that results from a **burn or viral infection** is also an **example of serous inflammation.**

تعد البثور الجلدية الناتجة عن الحروق أو العدوى الفيروسية مثالاً على الالتهاب المصلي.



Serous inflammation



- Photographic appearance of serous inflammation, (TB) showing collection of a clear watery fluid in both pleural cavities compressing both lungs.

المظهر الفوتوغرافي للالتهاب المصلي، (السل) يظهر تجمع سائل مائي صافٍ في كلا التجويفين الجنبيين يضغط على كلتا الرئتين.

2 Fibrinous Inflammation

تجمع كميات كبيرة من الـ fibrin

في هذا النوع من الالتهاب، يحدث نضح لعدد كبير من بروتينات البلازما، بما في ذلك الفيبرينوجين، مع ترسب لاحق لكتل من الفيبرين. وهذا ما يميز بعض الاستجابات الالتهابية الشديدة.

In this type of inflammation, there is the exudation of a large number of plasma proteins including fibrinogen with subsequent precipitation of masses of fibrin. This is characteristic of certain severe inflammatory responses.

في التهاب التامور الروماتيزمي، قد تمتلئ مساحة التامور بكتل كبيرة من الفيبرين، فعندما يُفصل غشاء القلب عن التامور، يغطي الفيبرين المطاطي المتصق كلا السطحين، مما يُحاكي مظهر الخبز والزبدة.

In *rheumatic pericarditis*, the pericardial space may become filled with large masses of fibrin, when the epicardium is stripped from the pericardium, the rubbery adherent fibrin coats both surfaces and simulating the appearance of bread and butter.

The organization of fibrinous exudates by the formation of new capillaries with fibroblasts obliterates the cavity.

Alternatively, there is fibrinolysis & resolution.

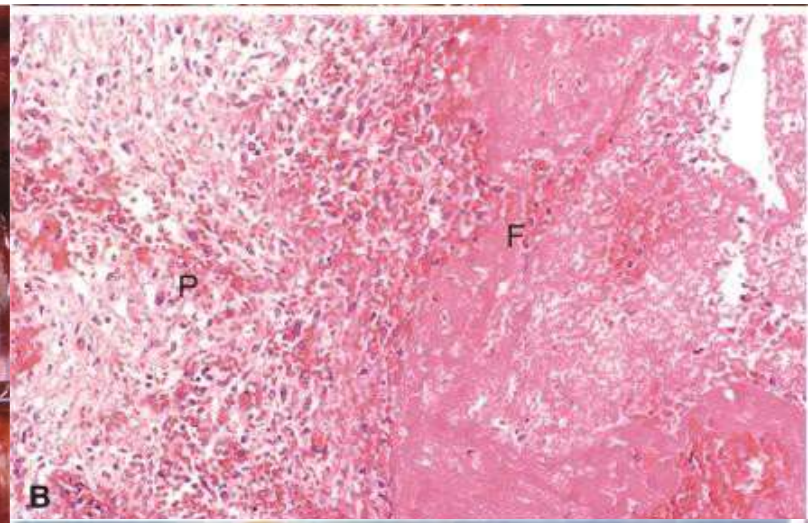
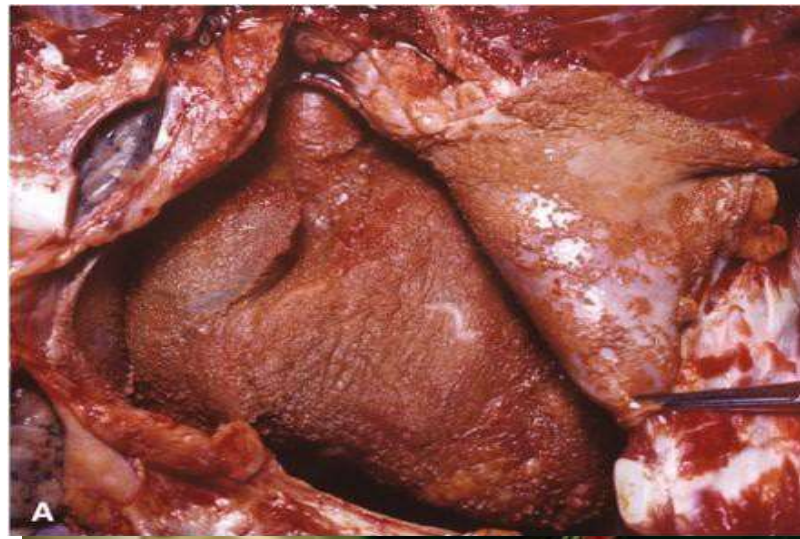
بدلاً من ذلك، يحدث انحلال الفيبرين والشفاء.

يؤدي تنظيم الإفرازات الليفية عن طريق تكوين شعيرات دموية جديدة مع الخلايا الليفية إلى سد التجويف.

لازم يصير تحلل الـ fibrin



Fibrinous Inflammation



Top left- Gross appearance of fibrinous pericarditis, pericardium opened to show fine precipitates of fibrinous material. أعلى اليسار - المظهر العياني لالتهاب التامور الليفي، تم فتح التامور لإظهار رواسب دقيقة من المادة الليفية.

Top right- microscopic view of same case showing homogenous pinkish-colored fibrinous material (F). أعلى اليمين - منظر مجهري لنفس الحالة يظهر مادة ليفية متجانسة وردية اللون (F).

The bottom-Gross appearance of chronic fibrinous inflammation in rheumatic pericarditis showing thick bread & butter appearance of fibrinoid material.

أسفل - المظهر العام
لالتهاب الليفي المزمن
في التهاب التامور
الروماتيزمي يظهر
مظهرًا سميكًا يشبه
الخبز والزبدة من المادة
الليفية.

3 Suppurative inflammation

يتميز هذا بإنتاج كمية كبيرة من القيح (أو إفرازات قيحية).



- This is characterized by the production of a large amount of *pus* (or *purulent exudate*).
- Infection with Staphylococci produces localized suppuration as the skin pustule.

تسبب العدوى بالمكورات العنقودية تقيحًا موضعيًا على شكل بثرة جلدية.

- In suppurative appendicitis, there is pus within the lumen and an intensive infiltration of polymorph neutrophils that are present in the mucosa, submucosa, muscularis & serosa of the appendix.

في التهاب الزائدة الدودية القيحي، يوجد قيح داخل التجويف وتسلل مكثف للخلايا المتعادلة متعددة الأشكال الموجودة في الغشاء المخاطي، وتحت المخاطي، والطبقة العضلية، والطبقة المصلية للزائدة الدودية.

Suppurative inflammation



المظهر العام للسطح السفلي
للدماغ يُظهر التهابًا قيحيًا في
السحايا.

- Gross appearance of the lower surface of the brain showing suppurative inflammation of meninges.

4

التهاب غشائي أو غشائي كاذب

Membranous or pseudomembranous inflammation

• هذا شكل من أشكال التفاعل الالتهابي يتميز بتكوين غشاء أو بشكل أدق غشاء كاذب لأنه بنية غير قابلة للحياة.

- This is a form of inflammatory reaction that is characterized by the formation of a membrane or more correctly a pseudomembrane because it is a non-viable structure.
- It is usually made up of precipitated fibrin, necrotic epithelium & inflammatory leukocytes including polymorph neutrophils, red cells, bacteria & debris of dead tissue producing a false membrane over the inflamed surfaces looking like a bursting volcano.

يتكون عادة من الفيبرين المترسب، والظهارة النخرية، وكريات الدم البيضاء الالتهابية بما في ذلك العدلات متعددة الأشكال، وخلايا الدم الحمراء، والبكتيريا، وبقايا الأنسجة الميتة التي تنتج غشاء زائفاً فوق الأسطح الملتهبة يبدو كبركان ثائر.

- This occurs when the inflammation is so severe as to cause epithelial necrosis and sloughing.

• يحدث هذا عندما يكون الالتهاب شديداً لدرجة أنه يسبب نخزاً وتقشراً في الظاهرة.

An example of this pattern is seen with Diphtheria affecting the larynx & pharynx. It may also affect the large bowel causing pseudomembranous colitis. The latter is caused by Clostridium difficile infection.

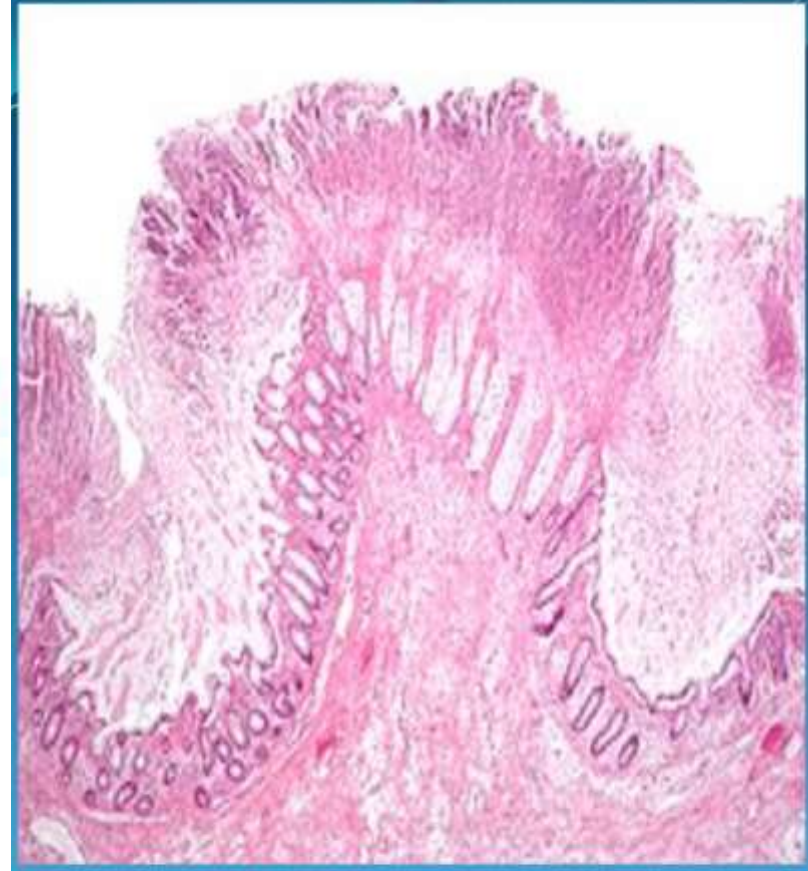
يرى مثال على هذا النمط مع الخناق الذي يصيب الحنجرة والبلعوم. قد يؤثر أيضاً على الأمعاء الغليظة مسبباً التهاب القولون الغشائي الكاذب. وينتج الأخير عن عدوى المطيعة العسيرة.



**Membranous or
pseudomembranous
inflammation**



© 2007 Elsevier Inc.



اليسار: المظهر العام للقولون يظهر
التهاب القولون الغشائي الكاذب مع
وجود العديد من الأغشية الكاذبة
الصفراء الناعمة على سطح الغشاء
المخاطي للقولون.

Left: Gross appearance of the colon showing pseudomembranous colitis showing numerous soft yellow pseudomembranes on the colonic mucosal surface.

اليمين: المظهر المجهرى لالتهاب القولون الغشائي
الكاذب مع وجود راسب يشبه البركان من الأنسجة
الميتة على الغشاء المخاطي للقولون.

Right: microscopic appearance of pseudomembranous colitis showing a bursting volcano-like precipitate of necrotic slough on colonic mucosa.

5

Ulcerative inflammation

القرحة هي عيب أو حفر موضعي في سطح العضو أو النسيج الناتج عن نخر الخلايا وتساقط (تساقط) الأنسجة النخرية والالتهابية.

- An ulcer is a **local defect**, or **excavation**, of the **surface** of an organ or tissue that is **produced by necrosis of cells** and **sloughing (shedding)** of **necrotic and inflammatory tissue**.

- Ulcers are most encountered in

تظهر القرحة بشكل أكبر في

(1) الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي و

(2) الأنسجة تحت الجلد في الأطراف السفلية لدى كبار السن

الذين يعانون من اضطرابات الدورة الدموية

- (1) the **mucosa of the GIT** and

- (2) the **subcutaneous tissues of the lower extremities** in **older persons** who have **circulatory disturbances**

- Ulcerations are best exemplified by **peptic ulcers** of the **stomach or duodenum**, in which **acute and chronic inflammation coexist**.

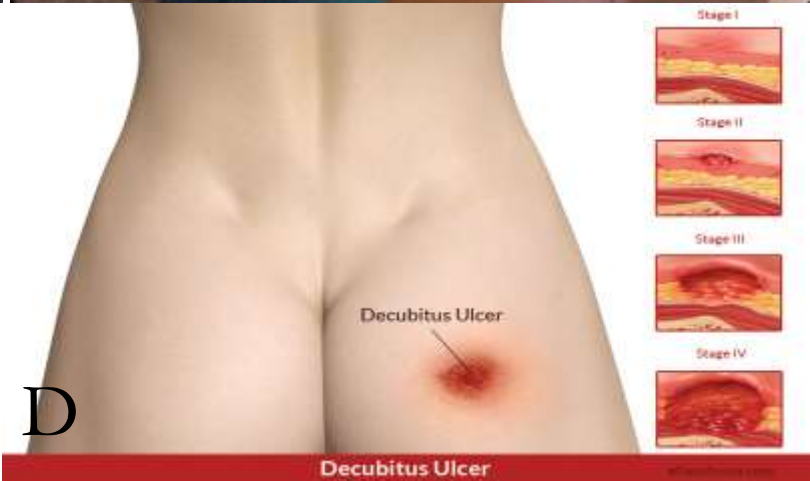
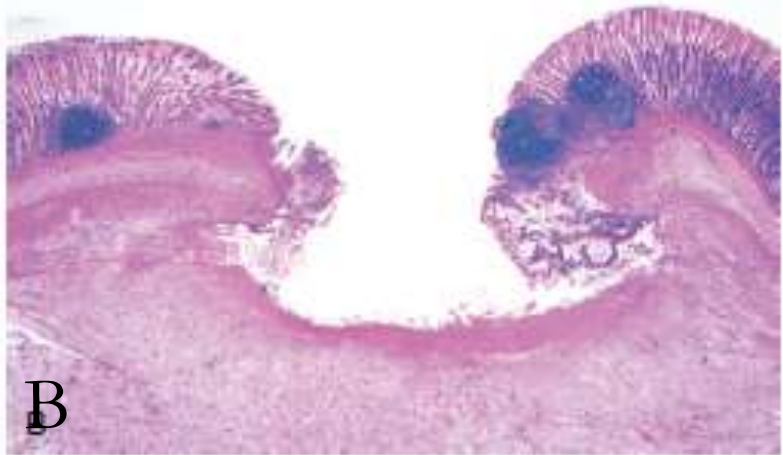
تعد قرحة المعدة أو الاثني عشر من أفضل الأمثلة على

التقرحات، حيث يتعايش الالتهاب الحاد والمزمن.

- During the **acute stage**, there is **intense polymorphonuclear infiltration and vascular dilation** in the **margins of the defect**. As it develops into a **chronic stage**, the **margins and base of the ulcer develop scarring with an accumulation of lymphocytes, macrophages, and plasma cells**.

خلال المرحلة الحادة، يحدث ارتشاح مكثف للخلايا متعددة النوى وتوسع الأوعية الدموية في حواف العيب. ومع تطورها إلى مرحلة مزمنة، تتطور ندبات في حواف وقاعدة القرحة مع تراكم الخلايا الليمفاوية والبلعمية وخلايا البلازما.

Ulcerative inflammation



A. Mouth Ulcer

B. Histological appearance of an ulcer

C. Diabetic foot ulcer

D. Decubitus Ulcer/Pressure Ulcer/Bedsore: occurs at sites with little fat and muscle over bony prominences.

Ulceration occurs due to the breakdown and ulceration of tissue due to a combination of the weight of the body on the surface of the skin and the friction of a resistant surface such as a bed.

أ. قرحة الفم

ب. المظهر النسيجي للقرحة

ج. قرحة القدم السكرية

د. قرحة الفراش/قرحة الضغط/قرح الفراش: تحدث في المواقع ذات الدهون والعضلات القليلة فوق النتوءات العظمية. يحدث التقرح بسبب تحلل وتقرح الأنسجة نتيجة لمزيج من وزن الجسم على سطح الجلد واحتكاك سطح مقاوم مثل السرير.

Outcomes of acute inflammation

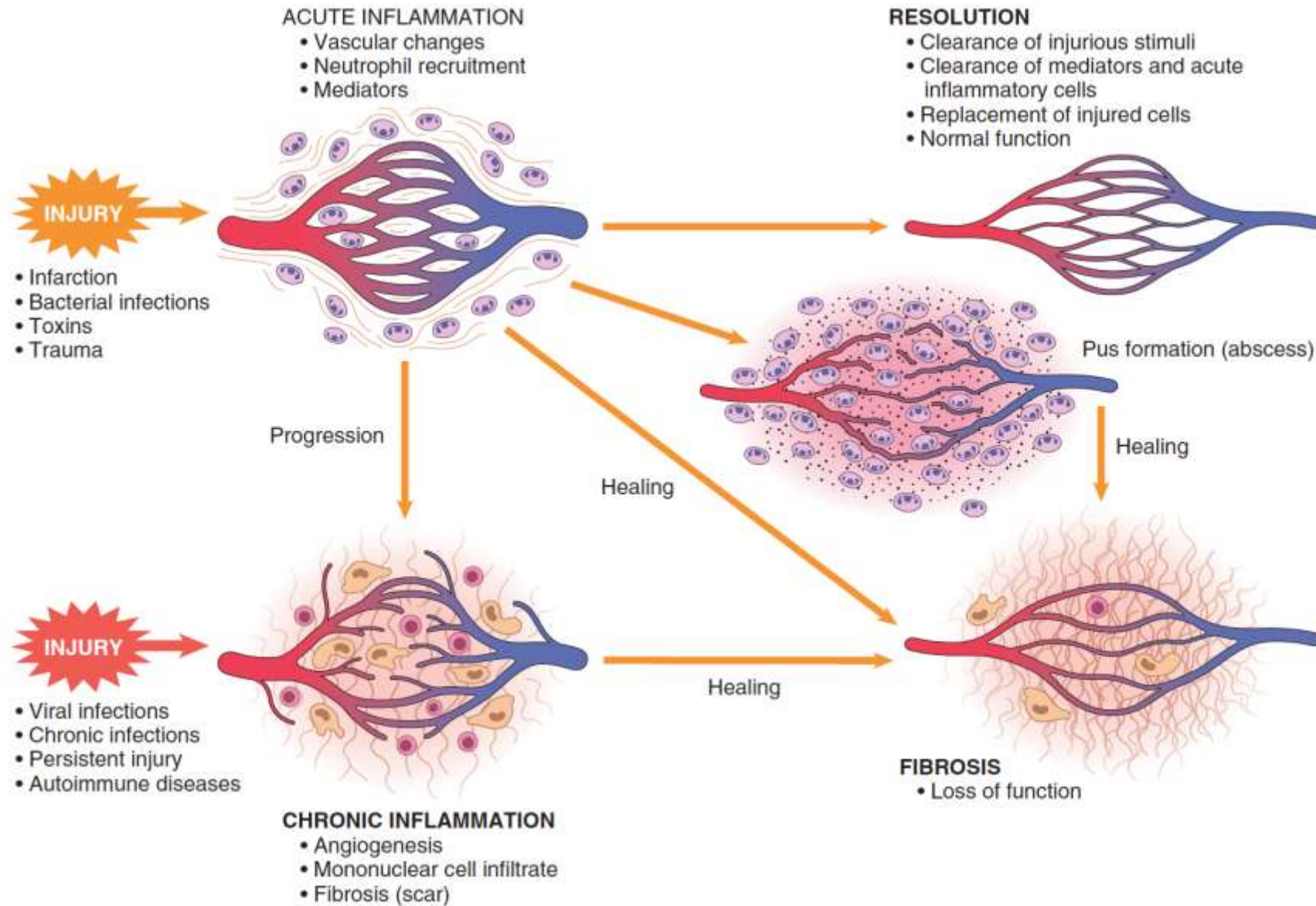


Fig. 3.16 Outcomes of acute inflammation: resolution, healing by fibrosis, or chronic inflammation. The components of the various reactions and their functional outcomes are listed.

Chronic Inflammation

Types of Chronic Inflammatory Cells
Effects of Inflammation

Chronic Inflammation

التهاب طويل الأمد (أسابيع، شهور إلى سنوات) يحدث فيه التهاب نشط، وإصابة الأنسجة، والشفاء في وقت واحد.

Inflammation of prolonged duration (weeks, months to years) in which active inflammation, tissue injury, & healing proceed simultaneously.

In contrast to acute inflammation, which is distinguished by vascular changes, edema, & neutrophilic infiltrate, chronic inflammation is characterized by chronic inflammatory cells infiltration together with connective tissue deposition & scarring.

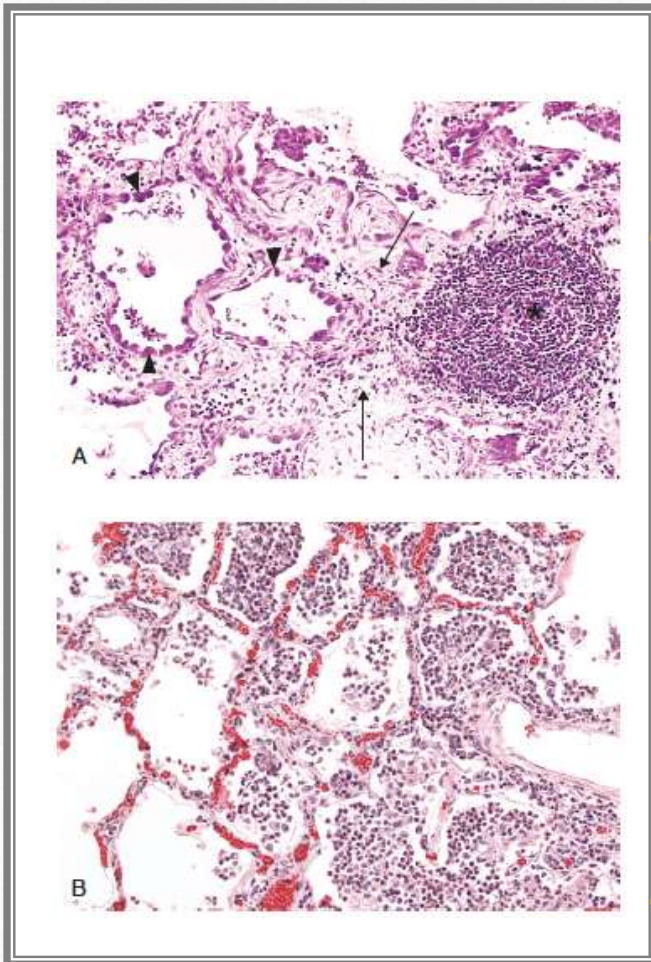
على عكس الالتهاب الحاد، الذي يتميز بتغيرات الأوعية الدموية، والوذمة، وتسلسل العدلات، يتميز الالتهاب المزمن بتسلسل خلايا الالتهاب المزمنة مع ترسب النسيج الضام والتندب.

Characteristics of Chronic Inflammation

1. **Mononuclear chronic inflammatory cells infiltration**, including macrophages, lymphocytes and plasma cells.
2. **Tissue destruction**, largely directed by the inflammatory cells.
3. **Repair**, involving new vessel proliferation (angiogenesis) & fibrosis.

1. ارتشاح الخلايا الالتهابية المزمنة أحادية النواة، بما في ذلك البلاعم والخلايا اللمفاوية وخلايا البلازما.
2. تدمير الأنسجة، الذي توجهه إلى حد كبير الخلايا الالتهابية.
3. الإصلاح، الذي يشمل تكوين أوعية دموية جديدة (تكوين الأوعية) والتليف.

Chronic Vs Acute inflammation in the lungs



Chronic inflammation in the lung, showing the characteristic histologic features: الالتهاب المزمن في الرئة، يظهر السمات النسيجية المميزة:

- * collection of chronic inflammatory cells; تجمع خلايا الالتهاب المزمن،
- \blacktriangle destruction of parenchyma (normal alveoli replaced by spaces lined by cuboidal epithelium); and وتدمير النسيج الرئوي (استبدال الحويصلات الهوائية الطبيعية بفراغات مبطنه بظهارة مكعبة)، و
- \blackuparrow replacement by connective tissue, resulting in fibrosis. استبدال بنسيج ضام، مما يؤدي إلى التليف.

Acute inflammation of the lung (acute bronchopneumonia), neutrophils fill the alveolar spaces and blood vessels are congested. التهاب الرئة (التهاب القصبات الهوائية الحاد)، تملأ العدلات الفراغات السنخية وتكون الأوعية الدموية محتقنة.

Nature of leukocyte infiltrates in inflammatory reactions

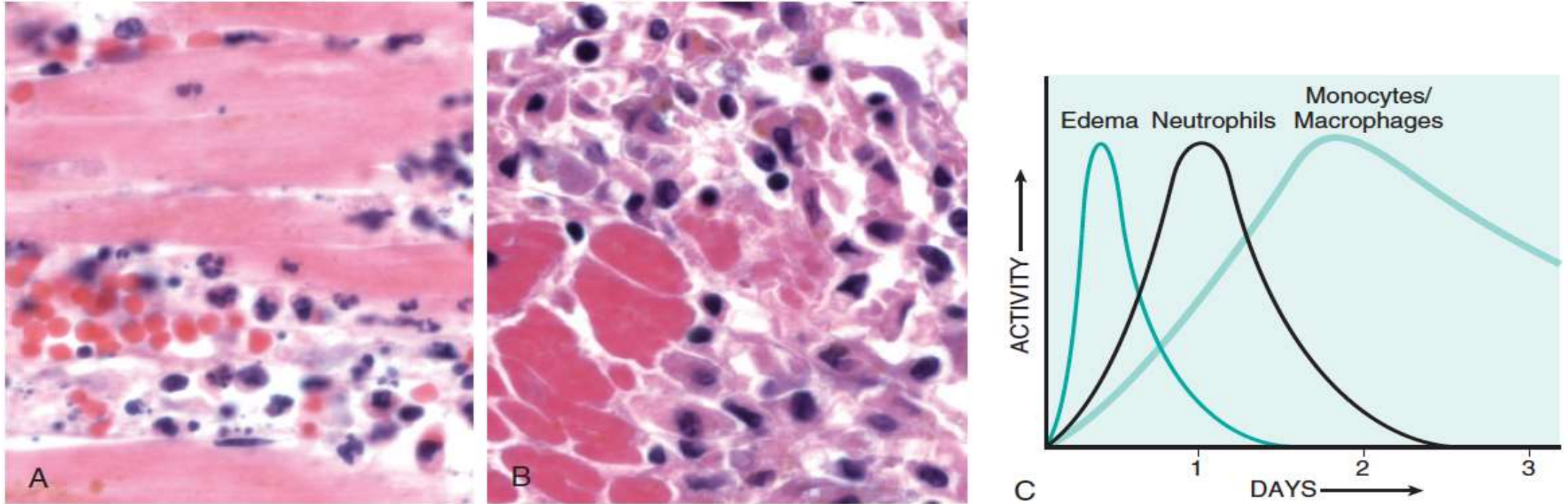


Fig. 3.5 Nature of leukocyte infiltrates in inflammatory reactions. The photomicrographs show an inflammatory reaction in the myocardium after ischemic necrosis (infarction). (A) Early (neutrophilic) infiltrates and congested blood vessels. (B) Later (mononuclear) cellular infiltrates. (C) The approximate kinetics of edema and cellular infiltration. For simplicity, edema is shown as an acute transient response, although secondary waves of delayed edema and neutrophil infiltration also can occur.

الشكل 3.5 طبيعة ارتشاحات الكريات البيضاء في التفاعلات الالتهابية. تُظهر الصور المجهرية تفاعلاً التهابياً في عضلة القلب بعد النخر الإقفاري (الاحتشاء). (أ) ارتشاحات مبكرة (عدلات) وأوعية دموية محتقنة. (ب) ارتشاحات خلوية لاحقة (أحادية النواة). (ج) الحركية التقريبية للوذمة والتسلل الخلوي. ولتبسيط الأمر، تُعرض الوذمة كاستجابة حادة عابرة، على الرغم من إمكانية حدوث موجات ثانوية من الوذمة المتأخرة وتسلل العدلات.

Causes of chronic inflammation

تطور الالتهاب الحاد إلى التهاب مزمن

1. Progression of **acute to chronic inflammation**
2. **Viral infections** = *Most viral infections elicit chronic inflammation*

العدوى الفيروسية = معظم العدوى الفيروسية تسبب التهابًا مزمنًا

3. **Persistent infections** = *microbes that are difficult to eradicate e.g., tubercle bacilli of T.B*

= العدوى المستمرة
الميكروبات التي يصعب القضاء عليها، على سبيل المثال، عصيات السل

4. **Immune-mediated inflammatory diseases, or hypersensitivity diseases** = *Rheumatoid arthritis (RA) & inflammatory bowel syndrome (IBS) + bronchial asthma*

الأمراض الالتهابية بوساطة المناعة، أو حالات فرط الحساسية = التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) ومتلازمة القولون العصبي (IBS) + الربو القصبي

5. Prolonged exposure to **potentially toxic agents** =

- **Exogenous eg. inhaled silica & asbestos**
- **Endogenous eg. plasma lipid components, which may contribute to atherosclerosis**

التعرض المطول لعوامل سامة محتملة =

- خارجية، على سبيل المثال، السيليكا والأسبستوس المستنشق

- مكونات دهون البلازما الداخلية، على سبيل المثال، والتي قد تساهم في تصلب الشرايين

Chronic Inflammatory cells and Mediators

① • Macrophages

② • Lymphocytes

③ • Plasma cells

④ • Eosinophils

⑤ • Mast cells

⑥ • Neutrophils

(1) Macrophages

أهم خلية في الالتهاب المزمن، هي خلايا الأنسجة المشتقة من الخلايا الوحيدة المنتشرة في الدم.

The *most important* cell of chronic inflammation, are tissue cells that are derived from *circulating blood monocytes*.

Macrophages, scattered diffusely in most *connective tissues* normally, but found in *increased numbers in certain organs* (*mononuclear phagocyte system*):

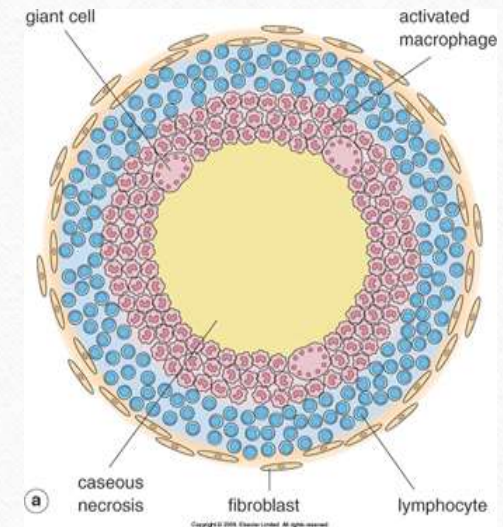
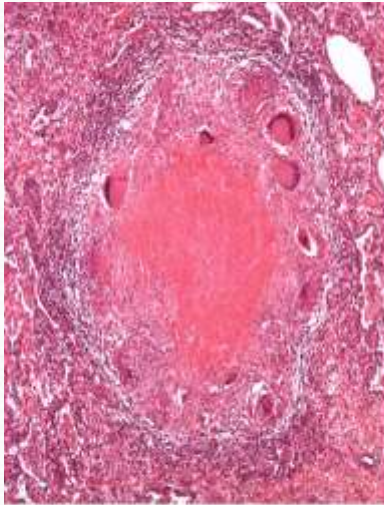
- *liver (Kupffer cells)*,
- *CNS (microglial cells)*,
- *Lungs (alveolar macrophages)*,
- *Spleen & lymph nodes (sinus histiocytes)*.

تنتشر البلاعم بشكل منتشر في معظم الأنسجة الضامة بشكل طبيعي، ولكنها توجد بأعداد متزايدة في بعض الأعضاء (جهاز البلعمة أحادي النواة):

Activated macrophages

تظهر البلاعم المنشطة كبيرة ومسطحة ووردية اللون، وهذا المظهر مشابه لمظهر الخلايا الحرشفية، ولذلك تسمى هذه الخلايا بالبلاعم الظهارية (شبيهة بالظهارة). تسمى التجمعات البؤرية لهذه الخلايا بالورم الحبيبي.

The activated macrophages appear large, flat pink, this appearance is similar to that of squamous cells & therefore, these cells are called *epithelioid macrophages* (epithelial-like). Focal aggregates of these cells are called a *granuloma*.



Macrophage Products

1. Acid & neutral proteases, plasminogen activator.
2. ROS & NO.
3. (Arachidonic Acid) AA metabolites.
4. Cytokines, e.g., IL-1 & TNF.
5. GFs (PDGF, FGF, TGF- β) that influence the proliferation of fibroblasts, SMC, & the production of ECM.

5. عوامل النمو (PDGE، FGE TGF-B) التي تؤثر على تكاثر الخلايا الليفية، والخلايا العضلية الملساء، وإنتاج المصفوفة خارج الخلية.

Fate of macrophages

- في مواقع الالتهاب الحاد حيث يتم التخلص من المادة المهيجة وينتهي الالتهاب، تموت الخلايا البلعمية أو تنتقل إلى الأوعية للمفاوية.

- At sites of **acute inflammation** where the **irritant is cleared** & the **process is resolved**, **macrophages die**, or **pass into lymphatics**.
- However, in **chronic inflammatory sites**, **macrophage accumulation persists**, & **proliferates**.
- **Steady release of lymphocyte-derived chemokines & other cytokines** (e.g., **IFN- γ**) is an **important mechanism** by which **macrophages are recruited** to, or **immobilized**, in **inflammatory sites**.

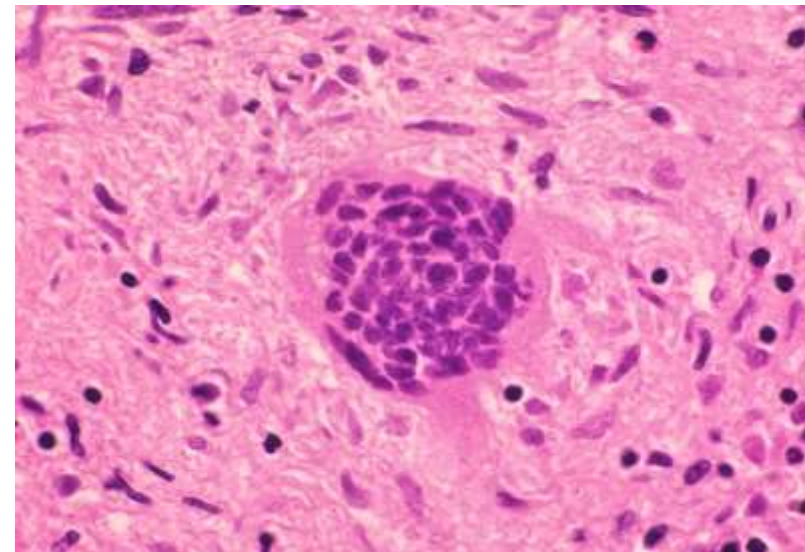
- ومع ذلك، في مواقع الالتهاب المزمن، يستمر تراكم البلاعم ويتكاثر.

- يُعد الإطلاق المستمر للكيموكينات المشتقة من الخلايا الليمفاوية والسيبتوكينات الأخرى (مثل IFN- γ) آلية مهمة يتم من خلالها تجنيد البلاعم إلى مواقع الالتهاب أو تثبيتها فيها.

Giant cell:

IFN- γ can also induce macrophages to fuse into large, multinucleated cells called **giant cells**, a cell contains **two or more** (up to hundreds) nuclei.

يمكن لـ IFN- γ أيضًا أن يحفز البلاعم على الاندماج في خلايا كبيرة متعددة النوى تسمى الخلايا العملاقة، وتحتوي الخلية على نواتين أو أكثر (تصل إلى المئات).



بتحفز في حالة ال injury مثلا

هو يلي رح يتحفز اذا كان
عنا microbes

(2) Lymphocytes

تهاجر كل من الخلايا اللمفاوية التائية والبائية إلى مواقع الالتهاب باستخدام بعض أزواج جزيئات الالتصاق والكيموكينات نفسها التي تجذب الخلايا الوحيدة.

Both **T & B lymphocytes** migrate into inflammatory sites using some of the same adhesion molecule pairs & chemokines that recruit monocytes.

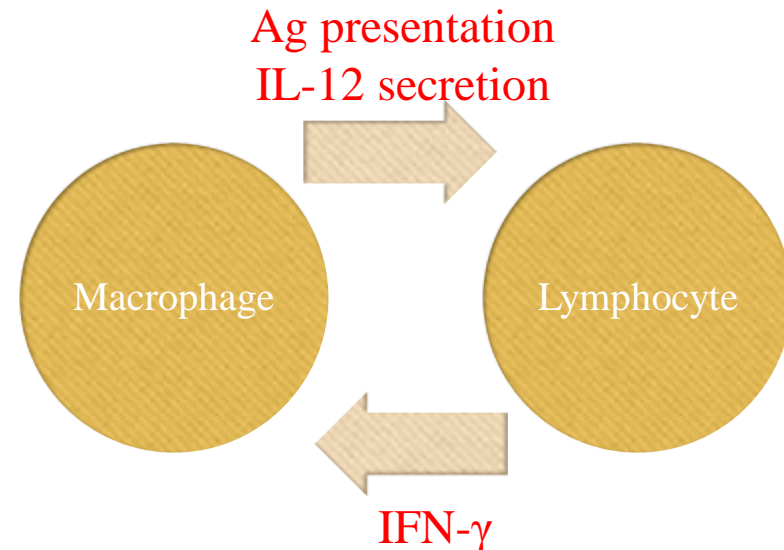
Lymphocytes are mobilized in the setting of:

1. any **specific immune stimulus (infections)**.
2. in **non-immune-mediated inflammation** (e.g. due to **infarction or tissue trauma**).

يتم تحفيز الخلايا اللمفاوية في الحالات التالية:

1. أي محفز مناعي محدد (العدوى).

2. في الالتهاب غير المناعي (مثل الالتهاب الناتج عن احتشاء أو إصابة الأنسجة).



(3) Plasma cells

Are the terminally differentiated end-product of B-cell activation; they can *produce antibodies* directed either against

- (1) Persistent Ags in the inflammatory site, or
- (2) Altered tissue components.

هي الناتج النهائي المتميز لتنشيط الخلايا البائية:
يمكنها إنتاج أجسام مضادة موجهة إما ضد

(1) المستضدات المستمرة في موقع الالتهاب، أو

(2) مكونات الأنسجة المتغيرة.

(4) Eosinophils

توجد بشكل مميز في مواقع الالتهاب حول:

Characteristically found in inflammatory sites around:

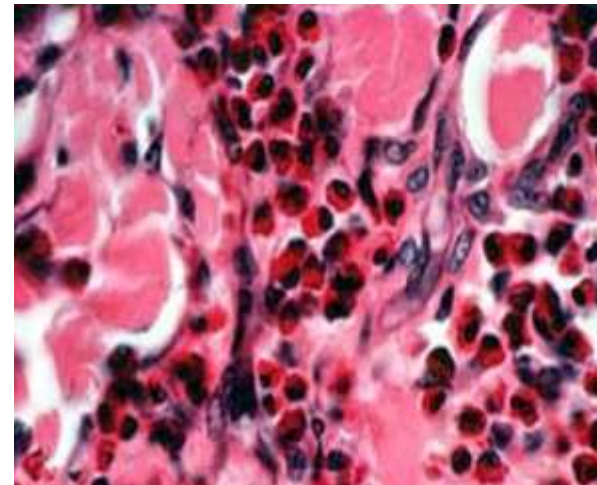
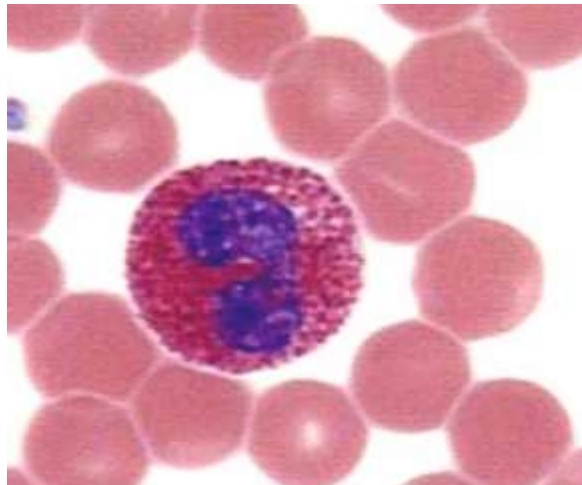
(1) العدوى الطفيلية، تحتوي الحبيبات الخاصة بالحمضات على بروتين قاعدي رئيسي، وهو بروتين كاتيون عالي الشحنة سام للطفيليات

(1) *Parasitic infection*, eosinophil-specific granules contain a major basic protein, a highly charged cationic protein that is toxic to parasites.

(2) *Part of Allergic immune reactions.*

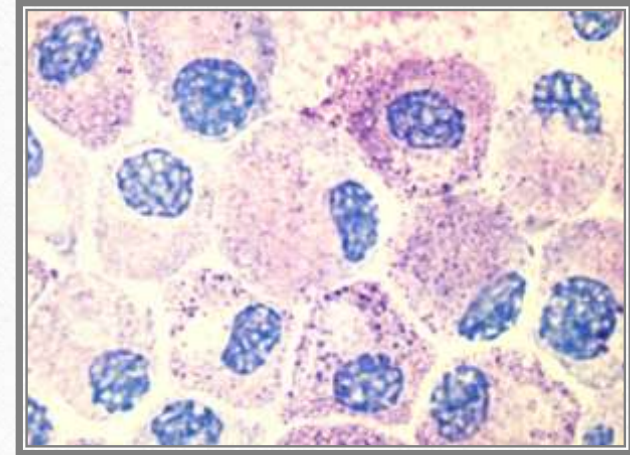
(2) جزء من ردود الفعل المناعية التحسسية. يتم دفع هجرة الحمضات بواسطة جزيئات الالتصاق المشابهة لتلك التي تستخدمها العدلات، وبواسطة الكيموكينات المحددة المشتقة من خلايا الدم البيضاء أو الخلايا الظهارية.

The emigration of eosinophils is driven by adhesion molecules similar to those used by neutrophils, & by specific chemokines derived from WBC or epithelial cells.



(5) Mast cells

هي خلايا حارسة، منتشرة على نطاق واسع في الأنسجة الضامة في جميع أنحاء الجسم ويمكن أن تشارك في الاستجابات الحادة والمزمنة.



- Are sentinel (guard) cells, widely distributed in connective tissues throughout the body & can participate in both acute & chronic responses.

- In atopic individuals, mast cells are “armed” with IgE Antibodies (Ab) specific for certain Antigens (Ag).

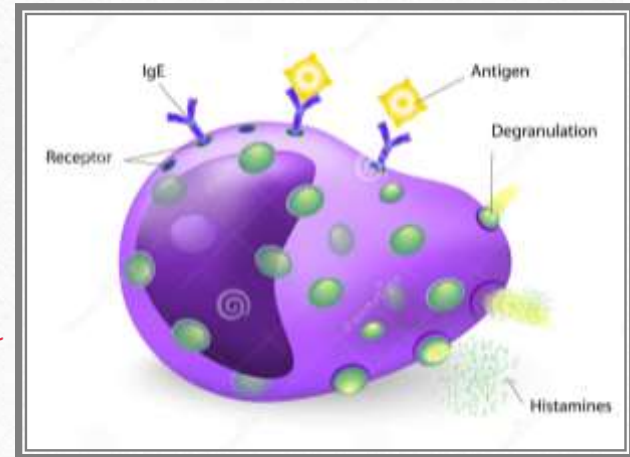
هي خلايا حارسة، منتشرة على نطاق واسع في الأنسجة الضامة في جميع أنحاء الجسم ويمكن أن تشارك في الاستجابات الحادة والمزمنة.

- When these Ags are subsequently encountered, the prearmed mast cells are triggered to release histamine that elicits the vascular dilation & increased permeability of acute inflammation.

عندما يتم مواجهة هذه المستضدات لاحقًا، يتم تحفيز الخلايا البدينة المسلحة مسبقًا لإطلاق الهيستامين الذي يسبب توسع الأوعية الدموية وزيادة نفاذية الالتهاب الحاد.

- IgE-armed mast cells are central players in allergic reactions including anaphylactic shock & can elaborate cytokines such as TNF & chemokines.

تعد الخلايا البدينة المسلحة بـ IgE لاعبين أساسيين في ردود الفعل التحسسية، بما في ذلك الصدمة التأقية، ويمكنها إفراز السيتوكينات مثل TNF والكيموكينات.



What is a MAST CELL?

Mast cells are a part of the immune system.

Mast cells play a role in inflammation, help defend against pathogens and are involved in wound healing and tissue repair.

Mast cells are well-known for releasing histamine during allergic reactions, such as in pollen or insect sting allergies.



They play an important role in **anaphylaxis!**

They can detect and respond to foreign substances.

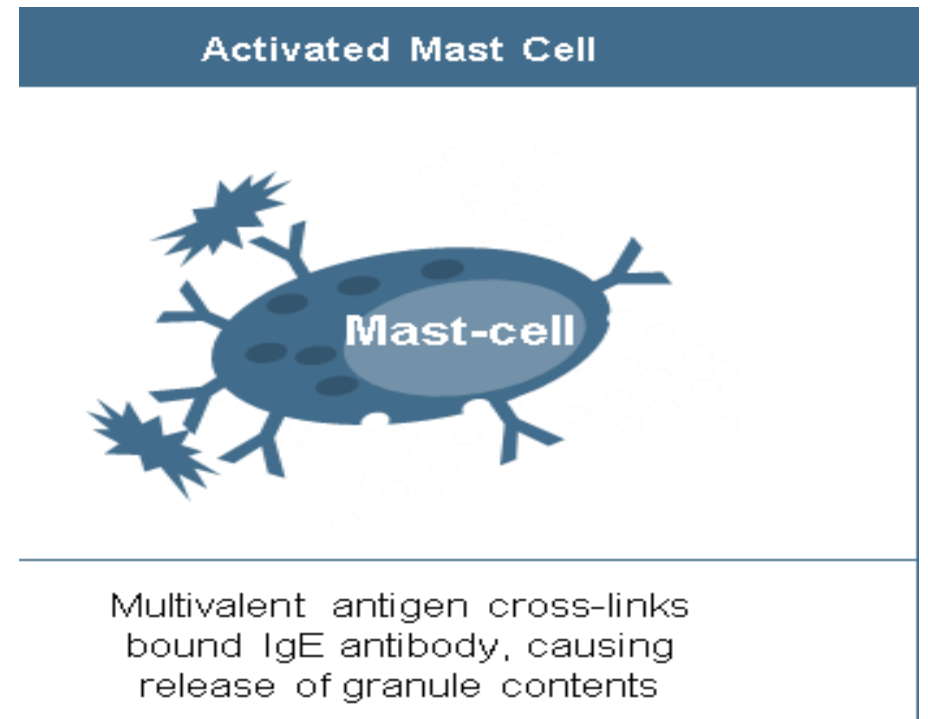
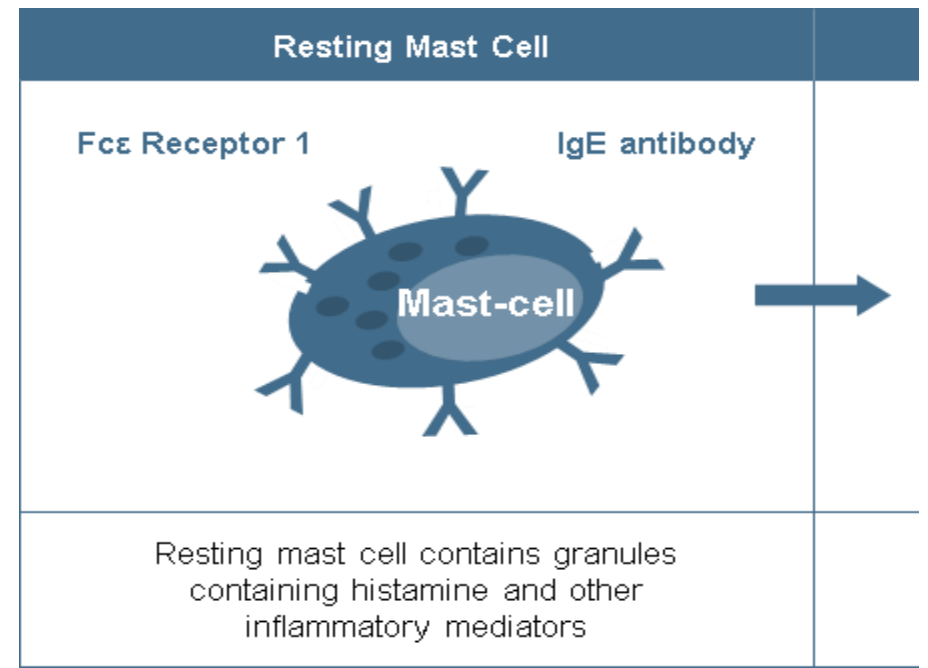
When a mast cell is activated by a trigger, these granules release many mediators (chemicals that mediate reactions leading to symptoms).

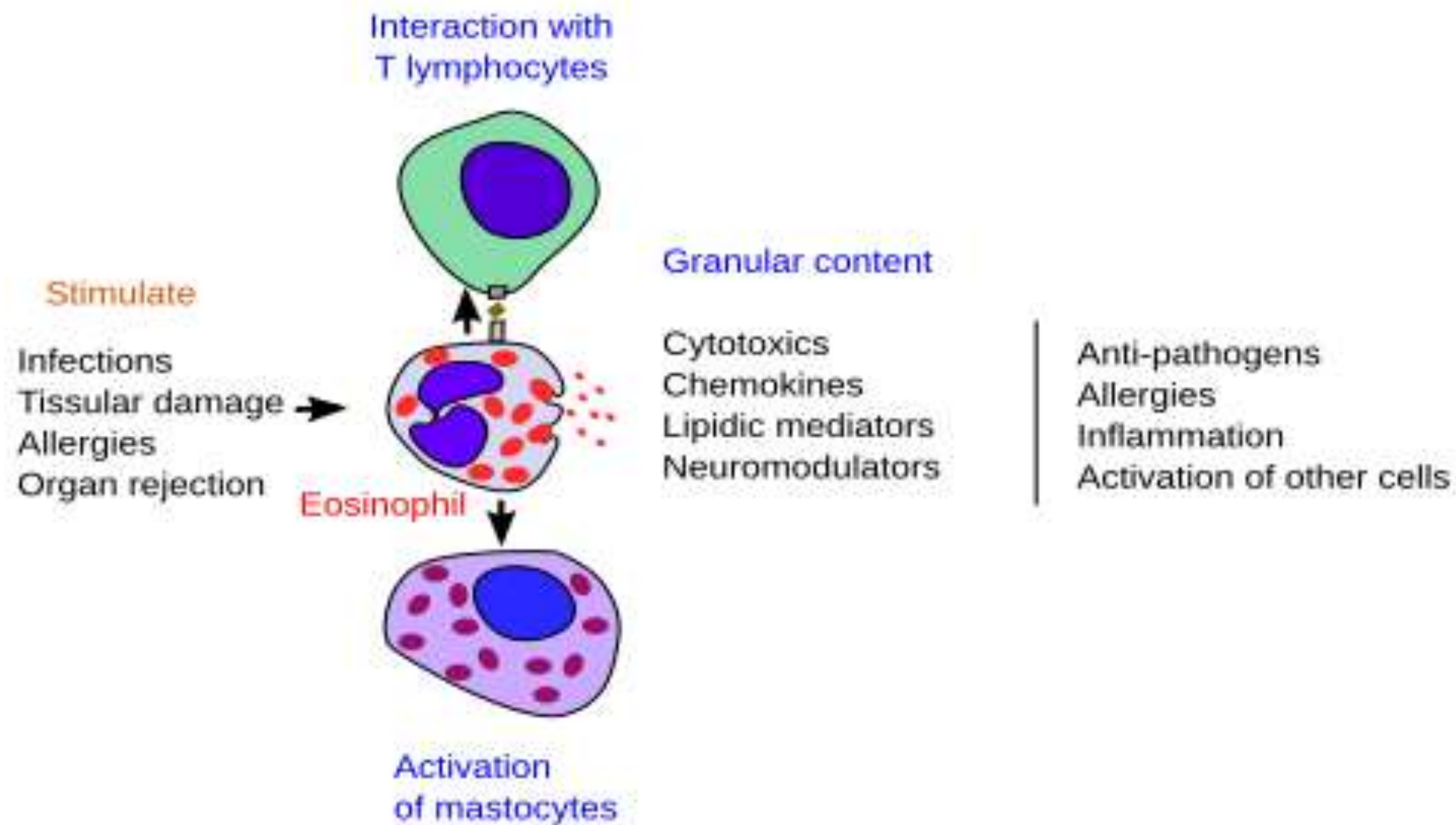
histamine
is a mediator

They're found in most tissues throughout the body, especially those that interact with the outside environment, including the lungs, gastrointestinal tract and skin.

MAST CELL DISEASE happens when these cells aren't behaving normally.

LEARN MORE AT
tmsforacure.org





(6) Neutrophils

على الرغم من أن العدلات هي العلامات الكلاسيكية للالتهاب الحاد، إلا أن العديد من أشكال الالتهاب المزمن قد تستمر في إظهار ارتشاحات عدلية واسعة النطاق، إما بسبب استمرار أو

- Although neutrophils are the classic hallmarks of acute inflammation, many forms of chronic inflammation may continue to show extensive neutrophilic infiltrates, due either to persistent of

(1) microbes, or

(2) necrotic cells, or

(3) to mediators elaborated by macrophages.

(1) الميكروبات، أو
(2) الخلايا النخرية، أو
(3) إلى الوسائط التي تفرزها البلاعم.

Effects of inflammation

A- Beneficial effects:

• تعمل هذه جزئياً من خلال تدفق الإفرازات إلى الأنسجة وجزئياً من خلال التأثيرات البلعمية والميكروبية لخلايا الدم البيضاء المهاجرة:

• These act partly through the flow of exudates into the tissue & partly by the phagocytic & microbial effects of migrated WBC:

- Dilution of toxins.
- Protective antibodies.
- Fibrin formation.
- Promotion of immunity.

تخفيف السموم.
• الأجسام المضادة الواقية.
• تكوين الفيبرين.
• تعزيز المناعة.

B-Harmful effects:

- Swelling: of acutely inflamed tissue may have serious mechanical effects e.g in acute laryngitis suffocation in children.
- Rise in tissue pressure

• التورم: قد يكون للأنسجة الملتهبة بشدة آثار ميكانيكية خطيرة، على سبيل المثال في التهاب الحنجرة الحاد، الاختناق عند الأطفال.

• ارتفاع ضغط الأنسجة

Beneficial effects of inflammation

(1) Dilution of toxins:

تعمل الإفرازات على تخفيف السموم الكيميائية والبكتيرية وتعزيز نقلها بواسطة الجهاز اللمفاوي.

Exudates dilute chemical and bacterial toxins & enhance their carriage by lymphatics.

(2) Protective antibodies:

The proteins present in the exudates include antibodies, which have been already present in the plasma as a result of previous infection or immunization. These antibodies attack injurious agents in an attempt to destroy them immunologically.

تشمل البروتينات الموجودة في الإفرازات الأجسام المضادة، والتي كانت موجودة بالفعل في البلازما نتيجة لعدوى سابقة أو تحصين. تهاجم هذه الأجسام المضادة العوامل الضارة في محاولة لتدميرها مناعياً.

Beneficial effects of inflammation

يُدرج الفيبرينوجين الموجود في الدم ضمن الإفرازات. في الحيز خارج الأوعية الدموية، يتحول إلى فيبرين صلب. تُرى شبكة من الفيبرين المترسب في الأنسجة الملتهبة، مُشكلةً حاجزًا ميكانيكيًا يمنع حركة البكتيريا وانتشارها، وقد يُساعد أيضًا في عملية البلعمة.

(3) Fibrin formation :

Fibrinogen of the blood is included in the exudates. In the **extravascular space**, it is **converted into solid fibrin**. A network of the deposited fibrin is seen in the **inflamed tissue forming a mechanical barrier that precludes the movement & spread of bacteria**, it may **also aid in their phagocytosis**.

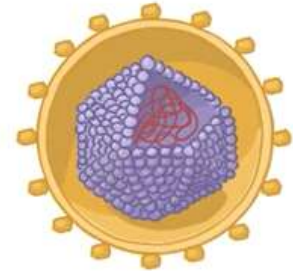
(4) Promotion of immunity:

Bacteria in the inflammatory exudates, whether **free or phagocytosed**, are carried to the **lymph nodes by lymphatics**. There they mount an **immune response**, which provides **antibodies & cellular mechanisms** that may appear after a few days and may **remain for years**. These **immunological mechanisms help destroy microbial agents**.

تنتقل البكتيريا الموجودة في الإفرازات الالتهابية، سواء كانت حرة أو مبتلعة، إلى العقد اللمفاوية عبر الأوعية اللمفاوية. وهناك، تُحفز استجابة مناعية تُنتج أجسامًا مضادة وآليات خلوية قد تظهر بعد بضعة أيام وتستمر لسنوات. تُساعد هذه الآليات المناعية في القضاء على العوامل الميكروبية.

INFLAMMATION

COMPLEX RESPONSE to HARMFUL STIMULI



PATHOGEN

TRAUMA or TOXINS



BLOOD VESSELS DILATE

PERMEABLE

ATTRACT IMMUNE CELLS & FLUID

HEAT



REDNESS

PAIN

SWELLING

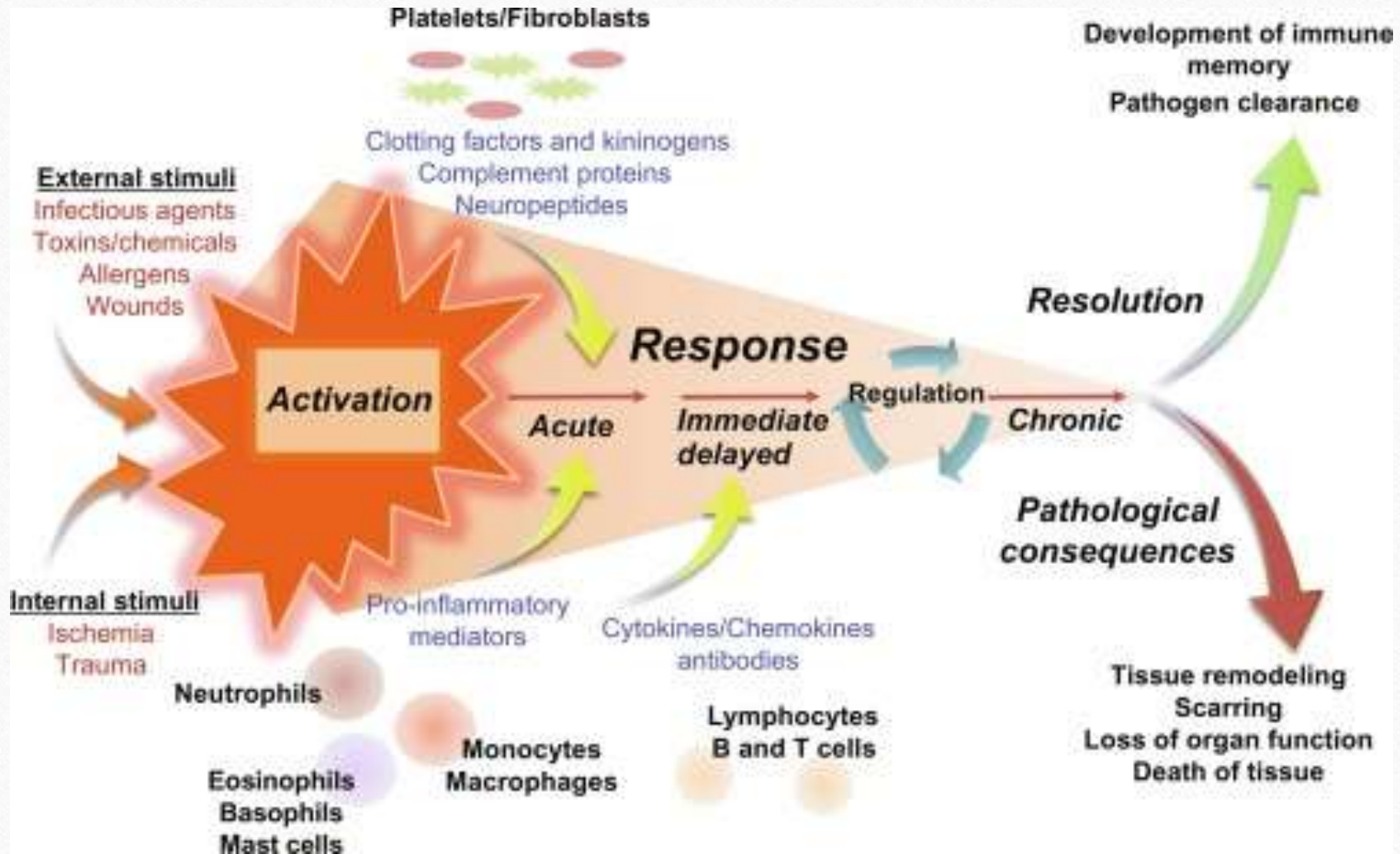
LOSS OF FUNCTION

WOUND REPAIR & RESOLUTION

INITIAL TISSUE INTEGRITY

FIBROUS SCAR







Thank You

