

فصل ۱

آسیب سازگاری و مرگ سلول

تنها به ماهیبه شدت استرس بلکه به متغیرهای خاص و متعدد دیگری نیز بستگی دارد که شامل متابولیسم سلولی خونرسانی و وضعیت تغذیه سلول می باشد.

سازگاری سلول با استرس

سازگاری سلولی با مکانیسمهای متعددی ممکن است رخ دهد:

۱ - در برخی پاسخهای سازگاری سلول، کاهش یا افزایش گیرنده های خاص سلول دخالت دارد^۱.

بطور مثال گیرنده های سطحی سلول که در جذب LDL نقش دارند هنگامی که سلول ذخیره کلسترول کافی دارد بطور طبیعی کاهش می یابند.

۲ - پاسخهای سازگاری دیگر سلول همراه با القاء سنتز یک پروتئین جدید در سلول هدف می باشند.

این پروتئینها مانند پروتئینهای مرتبط با شوک حرارتی، ممکن است سلول را در برابر انواع خاصی از آسیب محافظت کنند.

۳ - در برخی سازگاریهای سلولی تغییر مسیر تولید نوعی از خانواده پروتئینها به خانواده دیگر اتفاق می افتد یا تولید زیاد یک پروتئین خاص روی می دهد.

مفهوم کلمه «پاتولوژی»، بررسی آسیبهایی^۲ می باشد. آسیب شناسی شامل بررسی علل زمینه ای (سبب شناسی) بیماریها و نیز مکانیسمهایی (پاتوژنز) می باشد که سبب ایجاد علایم و نشانه های بیماری می گردند. در آسیب شناسی عمومی بر پاسخهای اساسی سلولها و بافتها به محرکهای آسیب شناختی تأکید می شود، در حالی که آسیب شناسی سیستمیک پاسخهای خاص اعضای تخصص یافته بدن را مورد بررسی قرار می دهد.

مروری بر پاسخ سلول به استرس و محرکهای سمی

زمانی که سلول با استرسهای فیزیولوژیک یا محرکهای آسیب زا مواجه می شود قادر است با ایجاد یک وضعیت ثابت جدید خود را سازگار نموده و سالم بماند. پاسخهای تطابقی اصلی، آتروفی، هیپرتروفی، هیپرپلازی و متابلازی هستند. در صورتیکه فشار وارد بر سلول فراتر از توانایی سازگاری سلول باشد دچار آسیب خواهد شد. آسیب سلولی تا یک حد، قابل برگشت است و سلول توانایی بازگشت به وضعیت باثبات اولیه خود را خواهد داشت؛ ولی اگر استرس دائمی یا شدید باشد سلول دچار آسیب غیر قابل برگشت شده و سرانجام می میرد.

این مسئله که شکل خاصی از فشار و استرس سبب سازگاری یا آسیب قابل برگشت و غیر قابل برگشت سلولی شود نه

1- logos

2- pathos

3- up and down-regulation

✓ **نمونه این حالت سازگاری سلولی، سلولهای هستند که انواع کلاژن و سایر پروتئینهای ماده زمینه ای خارج سلولی را در التهاب مزمن و فیبروز سنتز می کنند.**

در نتیجه پاسخهای سازگاری سلولی در هر مرحله ای شامل اتصال به گیرنده ها، هدایت علامت، نسخه برداری، ترجمه یا آزادسازی پروتئینها می توانند رخ دهند. این پاسخهای سازگاری در فرآیند رشد و تمایز شامل آتروفی (کاهش اندازه سلول)، هیپرتروفی (افزایش اندازه سلول)، هیپرپلازی (افزایش تعداد سلول)، و متاپلازی (تغییر در نوع سلول) می باشند.

آتروفی

آتروفی عبارتست از کوچک شدن اندازه سلول بعلت کاهش مواد سلولی. زمانی که تعداد کافی از سلولهای یک عضو گرفتار شوند، کل عضو یا بافت کوچک می شود و آتروفی صورت می گیرد.

✓ **با وجود آنکه سلولهای آتروفیک امکان دارد کاهش کارکرد را نشان بدهند، اما مرده نیستند.**

علل آتروفی عبارتند از: کاهش بار کاری سلول (مثل بی حرکت کردن یک اندام برای امکان بهبود شکستگی)، از دست دادن عصب، کاهش خونرسانی، تغذیه ناکافی، از دست دادن تحریک اندوکرین و فرآیند پیری.

✓ **عامل آتروفی چه فیزیولوژیک (مانند از دست دادن تحریک هورمونی در یائسگی) باشد و چه پاتولوژیک (نتیجه از دست دادن عصب) ولی تغییرات بنیادی سلولی مشابه می باشد.**

✓ **آتروفی ناشی از کاهش سافت زیر زایش تقریباً پروتئینها در سلول می باشد.**

تولید پروتئین بدلیل کاهش فعالیت متابولیک کم می شود. تخریب پروتئینهای سلول اغلب بوسیله مسیر یوبیکیتین - پروتازوم^۱ صورت می گیرد. بنظر می رسد که این مسیر عامل پروتئولیز تشدید شده در حالات کاتابولیک مانند کاشکسی سرطان است.

آتروفی در بسیاری شرایط همراه با اتوفاژی (خودخواری) و افزایش تعداد واکوئل های خودخوار (اتوفاژیک) است. اتوفاژی روندی است که در آن سلول گرسنه جهت یافتن مواد مغذی و ادامه حیات خود محتویات خود را می خورد.

هیپرتروفی

هیپرتروفی عبارتست از افزایش اندازه سلولها. با این تغییر، اندازه عضو نیز افزایش پیدا می کند، اما هیپرپلازی بیشتر شدن تعداد سلولها می باشد.

✓ **در هیپرتروفی خالص هیچ سلول جدیدی ایجاد نمی شود و تنها سلولها بزرگتر شده اند و این افزایش حجم نیز بعلت افزایش سنتز ارگانها و پروتئینهای ساختمانی رخ می دهد.**

✓ **هیپرپلازی یک نوع ازش در سلولهای است که قادر به تقسیم شدن می باشد اما هیپرتروفی زمانی رخ می دهد که سلولها قادر به تقسیم نباشند.**

هیپرتروفی سبکی است فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد و متعاقب افزایش نیاز به کار سلولی یا تحریک خاص هورمونی صورت می گیرد. هیپرتروفی و هیپرپلازی ممکن است همراه با یکدیگر رخ دهند، و آشکار است که هر دوی آنها سبب بزرگتر شدن (هیپرتروفی) عضو می گردند. نمونه هیپرتروفی فیزیولوژیک، هیپرتروفی تک تک سلولهای عضلات اسکلتی در ورزش دارا می باشد. هیپرتروفی حجیم و فیزیولوژیک رحم در طول حاملگی بدنبال تحریک استروژنی عضلات صاف در هر دو جهت هیپرتروفی و هیپرپلازی می باشد.

مثالهایی از هیپرتروفی سلولی پاتولوژیک بزرگ شدن قلب در پرفشاری خون و یا بیماری دریچه آئورت می باشد.

✓ **سلولهای عضلانی مخط و عضله قلبی در پاسخ به افزایش فشار کاری فقط می توانند دچار هیپرتروفی شوند، چون در دوران بزرگسالی این سلولها نمی توانند تقسیم شده و سلولهای بیشتری را ایجاد کنند.**

مکانیسمهای مسبب هیپرتروفی قلب حداقل شامل دو نوع پیام هستند: محرکهای مکانیکی مانند کشش مکانیکی، و محرکهای تحریک کننده از قبیل فعال شدن گیرنده های α آدرنرژیک.

هیپرپلازی

هیپرپلازی زمانی رخ می دهد که سلولها قادر به تقسیم نباشند. هیپرپلازی ممکن است فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد. هیپرپلازی فیزیولوژیک را در دو گروه زیر می توان تقسیم بندی کرد:

1- Ubiquitin-proteasome

دیگری سلول بالغ جایگزین می‌گردد. بنظر می‌رسد که این فرآیند با برنامه‌ریزی مجدد ژنتیکی در سلول‌های ریشه‌ای اپی‌تلیوم یا سلول‌های مزانشیمی تمایز نیافته در بافت همبندی روی می‌دهد و ناشی از تمایز مجدد سلول‌های تمایز یافته قبلی نیست.

مثال ساده متاپلازی اپی‌تلیال در سیگاریهای حرفه‌ای به شکل تغییر سنگفرشی اپی‌تلیوم تنفسی دیده می‌شود. در این حالت سلول‌های اپی‌تلیال نای و برونش‌ها که در حالت طبیعی استوانه‌ای مژده‌دار می‌باشند به شکل موضعی یا منتشر توسط سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی مطبق جایگزین می‌شوند. کمبود ویتامین A نیز ممکن است سبب متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم تنفسی گردد. اگرچه اپی‌تلیوم متاپلاستیک تطابق با محیط بهتری می‌تواند در این شرایط زندگی کند، اما مکانیسم‌های مدافعی مهم از قبیل ترشح موکوس و عمل پاکساز در ذات‌توسط مژده‌ها از دست رفته است. بنابراین متاپلازی اپی‌تلیال در صورتی که پایدار بماند، ممکن است باعث تغییر سرطانی در اپی‌تلیوم متاپلازی شده گردد. در نتیجه هر یکی از شایع‌ترین اشکال سرطان ریه، متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم تنفسی غالباً همزمان با سرطان مرکب از سلول‌های سنگفرشی بدخیم وجود دارد. متاپلازی الزاماً همواره به شکل تغییر اپی‌تلیوم استوانه‌ای به مطبق نمی‌باشد. در رفلاکس معدی مزمن، اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق طبیعی قسمت تحتانی مری ممکن است دچار تغییر متاپلازی به اپی‌تلیوم استوانه‌ای معده یا روده گردد. متاپلازی امکان دارد در سلول‌های مزانشیمی صورت گیرد، بعنوان مثال گاهی در بافت نرم بویژه در کانون‌های آسیب‌دیده (اما نه همواره) متعاقب متاپلازی، استخوان ایجاد می‌گردد.

علل آسیب سلولی

- ۱- محرومیت از اکسیژن. هیپوکسی یا کمبود اکسیژن سبب اختلال در تنفس اکسیداتیو هوازی می‌شود و یک علت بسیار مهم و شایع آسیب و مرگ سلولی است.
- ۲- عوامل فیزیکی. ضربه، درجه حرارت بالا یا پایین، تشعشع، شوک الکتریکی، و تغییرات ناگهانی در فشار اتمسفر همگی دارای اثراتی گسترده بر سلول‌ها هستند.

۱- هیپرپلازی هورمونی، که بهترین نمونه آن تکثیر اپی‌تلیوم غدد پستان زن طی دوره بلوغ و حاملگی است.

۲- هیپرپلازی جبرانی، که هنگامی رخ می‌دهد که قسمتی از یک بافت دچار بیماری شود یا برداشته شود.

مثلاً هنگامی که بخشی از کبد برداشته شود، در عرض ۱۲ ساعت پس از برداشتن، فعالیت میتوزی در سلول‌های باقیمانده شروع می‌شود و در نهایت کبد را به وزن طبیعی خود می‌رساند.

اغلب اشکال هیپرپلازی پاتولوژیک مواردی می‌باشند که متعاقب تحریک شدید عوامل هورمونی یا فاکتورهای رشد رخ می‌دهند. برای مثال، پس از یک دوره قاعدگی طبیعی یک فعالیت تکثیری انفجاری در اندومتر روی می‌دهد که اساساً یک هیپرپلازی فیزیولوژیک است.

هیپرپلازی اندومتر یک علت شایع خونریزی غیرطبیعی قاعدگی است.

هیپرپلازی همچنین یکی از پاسخ‌های بسیار مهم سلول‌های بافت همبند در بهبود زخمها است که از طریق آن، عروق خونی و فیبروبلاستها تحریک شده بوسیله فاکتورهای رشد تکثیر پیدا می‌کنند و ترمیم زخمها را تسهیل می‌نمایند.

تحریک توسط فاکتورهای رشد در هیپرپلازی همراه با برخی عفونت‌های ویروسی نیز مشاهده می‌گردد. مثلاً پاپیلوما ویروس‌ها با ایجاد توده‌هایی از بافت اپی‌تلیوم هیپرپلاستیک سبب ایجاد زگیل پوستی و بثورات مخاطی می‌شوند. در این حالت فاکتورهای رشد امکان دارد بوسیله سلول‌های آلوده به ویروس یا خود ویروس ساخته شوند.

در تمامی موارد فرآیند هیپرپلازی تحت کنترل می‌ماند و اگر تحریک ناشی از هورمون‌ها یا فاکتورهای رشد قطع شود، هیپرپلازی ناپدید می‌شود.

این موضوع سبب تمایز این فرآیند از سرطان می‌شود که در آن با وجود قطع تحریک هورمونی سلول‌ها به رشد خود ادامه می‌دهند.

با این وجود هیپرپلازی پاتولوژیک یک عامل مستعدکننده سرطان است، مثلاً هیپرپلازی اندومتر برای سرطان اندومتر و عفونت پاپیلوما ویروس برای سرطان گردن رحم.

متاپلازی

متاپلازی عبارتست از یک تغییر قابل برگشت که متعاقب آن یک نوع سلول بالغ (اپی‌تلیال یا مزانشیمال) با نوع

ریخت شناسی (مورفولوژی)

در یک الگوی شایع مرگ سلولی که به علت فقدان اکسیژن رخ می‌دهد سلولهای نکروتیک بیشتر رنگ صورتی مربوط به اتوزین را در رنگ آمیزی (H&E) به خود می‌گیرند (اتوزینوفیل). سلولها امکان دارد دارای ظاهری شیشه‌ای و یکنواخت تر^۱، مقایسه با سلولهای طبیعی باشند که اغلب به دلیل عدم وجود ذرات گلیکوژن می‌باشد. رانکه آنزیمها اندامک‌های داخل سلول را تخریب می‌نمایند سیتوپلاسم سلول واکوئل دار می‌گردد و فضای بید خورده پیدا می‌کند. توده‌های حجیم و درنم پیچیده فسفولپید (که اجسام میلر اصطلاح می‌شوند و منشاء آنها در غشای سلولهای آسیب دیده می‌باشد) جایگزین سلولهای مرده می‌شوند. بنظر می‌رسد که اجسام میلین به علت تجزیه لیوپروتئین‌ها و آشکار شدن گروههای فسفولپید و تحریر برداشت و قرار گرفتن ملکولهای آب در میان تیغه‌های غشای سلول ایجاد می‌گردند. پس این رسوبات فسفولپیدی یا بوسیله سلولهای دیگر فاکوسیت می‌شوند یا اینکه بیشتر تجزیه شده و تبدیل به اسیدهای چرب می‌گردند. آهکی شدن (کلسیفیکاسیون) اسیدهای چرب مذکور سبب ایجاد صابونهای کلسیم می‌شود. ویژگی سلولهای نکروتیک در زیر میکروسکوپ الکترونی جدا شدگی غشای پلازما و غشای اندامک‌ها، اتساع برجسته میتوکندری با ظهور ذرات بی‌شکل و بزرگ، پارگی لیزوزومها، وجود اجسام میلین داخل سیتوپلاسم و تغییرات شدید هسته سلول می‌باشد (که سرانجام منتهی به تجزیه هسته می‌شوند). تغییرات هسته ممکن است به یکی از سه شکل زیر باشد (همه به علت تخریب DNA و کروماتین ایجاد می‌گردند): رنگ پذیری بازوفیلی کروماتین امکان دارد محو گردد (کاربولیز)^۱ که احتمالاً به دلیل فعالیت DNAase است. الگوی دوم پیکنوز^۲ می‌باشد که در آن فشرده شدن هسته و

ریخت شناسی (مورفولوژی)

تقریباً اولین علامت هر نوع آسیب سلولی تورم سلولی می‌باشد. زمانی که کل سلولهای یک عضو درگیر شوند رنگ پریدگی، افزایش قوام و افزایش وزن عضو مشاهده می‌گردد. در زیر میکروسکوپ واکوئل‌های شفاف کوچکی در سیتوپلاسم دیده می‌شود. این واکوئل‌ها تکه‌های متسع یا کنده شده شبکه اندوپلاسمیک می‌باشند.

این الگوی آسیب غیرکننده را گاهی تغییر هیدروپیک یا استحال همراه با حبابدار شدن (دژنراسانس واکوئلر) اطلاق می‌کنند. تورم سلولی یک روند قابل برگشت می‌باشد. مشخصه تغییر چربی ظهور واکوئل‌های چربی در سیتوپلاسم می‌باشد. این تغییر در اصل در سلولهای دیده می‌شود که در متابولیسم چربی دخیل می‌باشند (مانند سلولهای کبدی و سلولهای میوکاردا) و برگشت پذیر است. سلولهای آسیب دیده رنگ اتوزین را بیشتر جذب می‌نمایند و این حالت با پیشرفت به سمت نکروز تشدید می‌شود. تغییرات زیر ساختاری مربوط به آسیب قابل برگشت سلولی عبارتند از:

- (۱) تغییرات غشای پلاسمایی مانند حبابدار شدن، صاف شدن یا تخریب میکروبلبل‌ها و گسستگی اتصالات بین سلولی
- (۲) تغییرات میتوکندریایی مانند ظهور ذرات متراکم و بی‌شکل مملو از فسفولپید
- (۳) اتساع شبکه اندوپلاسمیک^۱ توام با کنده شدن ریبوزومها و تجزیه پلی زومها و
- (۴) تغییرات هسته‌ای به شکل فشرده شدن کروماتین

نکروز

نکروز ابتدا به تغییراتی اطلاق می‌شد که همراه با مرگ سلولی رخ داده و اغلب ناشی از اثر مخرب آنزیمها بر سلولهای آسیب دیده رو به مرگ است.

با واسطه رادیکال‌های آزاد ایجاد شده‌اند. برخی رنگدانه‌های غیرقابل هضم نظیر ذرات کربن استنشاق شده از اتمسفر یا رنگدانه‌های تلقیح شده بوسیله **خالکوبی** امکان دارد برای دهها سال در فاگولیزوزومهای ماکروفاژها باقی بمانند.

لیزوزومها همچنین به شکل انبار ضایعات سلول می‌باشند که سلول هر موقع نمی‌تواند موادی را بطور کامل متابولیزه نماید داخل لیزوزومها نگهداری می‌کند. مشخصه **اختلالات ذخیره‌ای لیزوزومی** ارثی نقص در آنزیمهایی است که سبب تخریب ماکروسلولهای گوناگون می‌شوند. در این حالت تجمع غیرطبیعی متابولیت‌های C_1 و C_2 در لیزوزوم سلولها در تمام بدن ایجاد می‌شود.

✓ **سلولهای عدلی بنفرض در مقابل این تجمعات آسیب‌پذیر می‌باشند.**

تحریک (هیب ترافی) شبکه آندوپلاسمیک صاف

مصرف سرینی مدت باریتوراتها سبب افزایش تحمل نسبت به این دروما می‌شود، در نتیجه با تکرار دوز قبلی مدت خواب نیز بطور پیشرونده‌ای کوتاهتر می‌شود. این تطابق بعلت **القاء افزایش حجم شبکه اندوپلاسمیک صاف (هیپرترافی)** در سلولهای کبدی است که دارو را از طریق سیستم اکسیداز پی. کاره P-450 که در آن یافت می‌شود متابولیزه می‌کند.

گرچه هدف از فعالیت سیستم p450 اکسیداز سم‌زدایی ترکیبات شیمیایی است اما ترکیبات گوناگونی وجود دارند که به دنبال این فرایند مضرتر می‌شوند (نظیر **تتراکلریدکربن**)، همچنین محصولاتی مانند **ملکولهای واکنش دهنده مشتق از اکسیژن (ROS)** که بوسیله فعالیت سیستم p450 اکسیداز تولید می‌شوند ممکن است سبب آسیب سلول شوند.

همچنین سلولهایی که جهت متابولیزه نمودن یک ترکیب تطابق پیدا نموده‌اند برخی مواد دیگر را هم با کارایی بیشتری متابولیزه می‌نمایند. مثلاً بیماران که برای کنترل حملات صرع **فنوباریتال** مصرف می‌نمایند اگر میزان **الکل** مصرفی خود را افزایش دهند امکان دارد جهت کنترل این حملات نیازمند **مقداری زیر سطح درمانی دارو** باشند.

تغییرات در میتوکندریها

براساس آنچه بیان شد، **اختلال کارکرد میتوکندریها** به شکل واضح نقشی مهم در آسیب حاد سلولی و مرگ سلولی برعهده دارد. در هیپرترافی سلولی افزایش تعداد میتوکندریهای سلول مشاهده می‌شود و برعکس طی

که کمپلکس‌های آنتی ژن و آنتی بادی در دیواره شریانها رسوب می‌کند. رسوب این کمپلکس‌های ایمنی همراه با **نشست فیبرین** از عروق خونی در رنگ‌آمیزی H&E سبب ایجاد ظاهر صورتی کم رنگ و بی‌شکل فیبرینوئید (شبهه فیبرین) می‌شود (مثلاً در بیماری **پلی آرتریت ندوزا**).

نشست پروتئین‌های داخل سلولی از طریق غشای سلولی آسیب دیده به خارج از سلول و سرانجام به داخل گردش خون سبب می‌شود تا بتوان توسط نمونه‌های خون و سرم بیمار نکروز اختصاصی بافت را تشخیص داد. بعنوان مثال عضله قلب دارای یک ایزوفرم منحصر به فرد از آنزیم **کراتین کیناز** و پروتئین **انقباضی تروپونین** می‌باشد. در صورتیکه اپی‌تلیوم **مجرای صفراوی کبد** دارای یک ایزوفرم از آنزیم **آلکالین فسفاتاز** مقاوم در مقابل حرارت بوده و سلولهای کبدی دارای **ترانس آمینازها** می‌باشند. بروز آسیب غیرقابل برگشت و مرگ سلولی در این بافتها سبب افزایش سطح سرمی پروتئین‌های مذکور شده و جهت بررسی آسیب به این بافتها این آنزیمها را اندازه‌گیری می‌نمایند.

پاسخهای زیر سلولی نسبت به آسیب

خودخواری (اتوفاژی)

اتوفاژی عبارتست از هضم اجزای خود سلول بوسیله آنزیمهای لیزوزوم. **دردگرخواری (هتروفاژی)** یک سنبل (اغلب یک ماکروفاژ) موادی از خارج سلول را بلعیده داخل سلول تخریب می‌نماید. بنظر می‌رسد خودخواری مکانیسمی جهت بقای سلول می‌باشد که در حالت **فقر تغذیه** با سرزن محتویات خود به حیات خود ادامه می‌دهد. در این روند ابتدا اندامک‌های داخل سلولی و بخش‌های از سیئورول در داخل **واکوئل‌های اتوفاژیک** که از بخشهای **میتوکندری** و ریبوزوم شبکه اندوپلاسمیک دانه‌دار تشکیل شده‌اند، جدا می‌شوند. سپس این واکوئل‌ها با لیزوزومها ممزوج می‌گردند تا **فاگولیزوزومهای خودی** را ایجاد کنند و اجزای سلولی بوسیله آنزیمهای لیزوزوم هضم می‌شوند. آنزیمهای موجود در لیزوزومها می‌توانند اغلب پروتئین‌ها و کربوهیدراتها را تجزیه کنند. لیزوزومهای واجد مواد باقیمانده غیرقابل هضم امکان دارد به عنوان **اجسام باقیمانده** داخل سلول باقی بمانند، یا از سلول خارج گردند. **گرانول‌های رنگدانه لیپوفوشین** نشان‌دهنده مواد غیرقابل هضمی می‌باشند که به دلیل **پراکسیداسیون چربی‌های داخل سلولی**

✓ **ریشه‌های آزاد همپنین سبب بروز واکنشهای خود تجزیه‌ای می‌شوند.**

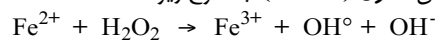
ملکولهای واکنش دهنده مشتق از اکسیژن (ROS)

نوعی از رادیکالهای آزاد با منشاء اکسیژن می‌باشند که نقش آنها در آسیب سلولی ثابت شده است. این ملکولها در شرایط طبیعی داخل سلول در طول تنفس میتوکندری و تولید انرژی ساخته می‌شوند اما بوسیله سیستمهای دفاعی سلول تخریب و برداشت می‌شوند. هنگامی که تولید ملکولهای ROS افزایش یابد یا سیستمهای پاکسازی موثر نباشند میزان رادیکالهای آزاد مشتق از اکسیژن زیاد شده و استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد.

✓ **مواردی که رادیکالهای آزاد در ایجاد آسیب سلولی دخیل هستند عبارتند از: آسیب ناشی از ایسکمی - خونرسانی مجدد، آسیب ناشی از مواد شیمیایی و تشعشع، مسمومیت ناشی از اکسیژن و سایر گازها، روند پیری سلول، کشتن میکروارگانیسم‌ها بوسیله سلولهای فاکوسیت کننده و آسیب بافتی ناشی از سلولهای التهابی.**

ریشه‌های آزاد به ۴ روش در سلول امکان دارد تولید گردند: (۱) جذب انرژی تشعشعی (مانند نور فرابنفش یا پرتوهای X)، مثلاً اشعه یونیزان می‌تواند ملکول آب را به ریشه‌های آزاد هیدروکسیل و هیدروژن هیدرولیز نماید. (۲) نیتریک اکساید (NO) که در شرایط طبیعی بوسیله انواع گوناگونی از سلولها ساخته می‌شود و می‌تواند به شکل یک رادیکال آزاد عمل نموده یا به ریشه‌های بسیار فعال نیتريت تبدیل گردد. (۳) متابولیسم آنزیمی مواد شیمیایی به نژاد نظیر تتراکلرید کربن.

(۴) واکنشهای اکسیداسیون احیای طبیعی، سرآیندهای فیزیولوژیک طبیعی. مثلاً در طول تنفس طبیعی ملکول اکسیژن با دریافت ۴ الکترون تبدیل به آب می‌شود. در این فرآیند اندکی ملکولهای حد واسطه ساخته می‌شود که شامل ریشه‌های سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و هیدروکسیل می‌باشند. همچنین برخی اکسیدازهای داخل سلولی مانند گزانتین اکسیداز متعاقب فعالیت مستقیم خود سوپراکسید را می‌سازند. فلزات انتقالی نظیر مس و آهن در برخی واکنشهای سلولی به عنوان گیرنده و دهنده الکترون عمل نموده و در نتیجه سبب تولید ریشه‌های آزاد می‌شوند، مانند واکنش فنتون (Fenton) به شرح زیر:



(۵) التهاب که به دلیل رادیکالهای آزادی که بوسیله

گلبولهای سفیدی که وارد بافت شده‌اند ایجاد می‌شود. سیستم‌های آنزیمی و غیرآنزیمی متعدد برای غیرفعال کردن رادیکالهای آزاد عبارتند از:

۱ - سرعت تبدیل سوپراکسید به اکسیژن و پراکسید اکسیژن (در حضور آب) جهت غیرفعال سازی آن به مقدار قابل توجهی در حضور فعالیت سوپراکسید دسموتاز (SOD) که در انواع مختلف سلول یافت می‌شود، افزایش می‌یابد. گلوکوتایون (GSH) پراکسیداز نیز سلول را در مقابل آسیب با تسهیل تجزیه ریشه‌های آزاد محافظت می‌نماید.

✓ **نسبت داخل سلولی گلوکوتایون اکسید شده به ایشاره‌ها یکی از حالت اکسیداتیو سلول می‌باشد و یکی از جنبه‌ها، می‌توانایی سلول در تجزیه رادیکالهای آزاد محسوب می‌شود.**

۲ - کاتالاز: موجود در پراکسی‌زومها سبب هدایت تجزیه پراکسی هیدروژن می‌شود.

۳ - آنزیم کسیدانهای درونزاد یا برونزاد (مثل ویتامینهای A، C، و بتاکاروتن) امکان دارد تولید ریشه‌های آزاد را مهار و یا این ریشه‌ها را پس از تولید غیرفعال نمایند.

۴ - آهن و مس آزاد و یونیزه قادرند تشکیل رادیکالهای آزاد اکسیژن را تسهیل کنند. مقدار این فلزات واکنش دهنده با اتصال یونها به پروتئینهای ذخیره‌ای یا انتقالی (مانند ترانسفرین، فریتین، لاکتوفرین و سرولوپلاسمین) کاهش یافته و در نتیجه سبب کاهش ROS تشکیل می‌شود.

سه واکنش بویژه در آسیب سلولی ناشی از ریشه‌های آزاد نقش دارند:

۱ - پراکسیداسیون چربیهای غشا. واکنش بین لیپیدها و ریشه‌های آزاد سبب تولید پراکسیدها می‌شود که خود ملکولهایی ناپایدار و فعال بوده و سبب ایجاد واکنشهای خودتجزیه‌ای می‌شوند.

۲ - قطعه قطعه شدن DNA .

✓ **واکنش ریشه‌های آزاد با تیمین موجود در DNA هسته‌ای و میتوکندریایی موجب شکستن یکی از زنجیره‌های DNA می‌گردد.**

۳ - ایجاد پیوندهای عرضی در پروتئینها. ریشه‌های آزاد سبب تسهیل ایجاد پیوندهای عرضی با واسطه گروههای سولفیدریل بین پروتئینها شده و باعث تسریع فرآیند تجزیه یا کاهش فعالیت آنزیمها می‌گردند.

DNA بیش از قدرت ترمیم DNA باشد (بعنوان مثال پس از آسیب ناشی از پرتوتابی یا استرس اکسیداتیو) برنامه خودکشی سلول آغاز شده و سلول بعلت آپوپتوز می‌میرد. مشابه این حالت موقعی رخ می‌دهد که متعاقب جهش‌های ارثی یا محرک‌های خارجی مانند رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن پروتئین‌ها به شکل نامناسبی چین خورده باشد.

مثالهای آسیب سلولی و نکروز

آسیب ایسکمی، و هیپوکسیک

ایسکمی به‌طور کلی شایع‌ترین نوع آسیب سلولی در پزشکی بالینی است. اغلب متعاقب کاهش خون‌رسانی به بستر عروق یک ناحیه خاص رخ می‌دهد.

برعکس، بونسی که در آن امکان ارائه تولید انرژی از طریق سیکلینز وجود دارد، در ایسکمی انتقال و تحویل هاد اوبیه لازم برای گلیکولیز نیز مختل می‌گردد. به سبب این دلیل، سرعت ایجاد آسیب بافتی ناشی از ایسکمی بسیار بیشتر از هیپوکسی است.

اثر نخست هیپوکسی بر تنفس هوازی سلول می‌باشد. فسفریلاسیون اکسیداتیو است که توسط میتوکندری صورت می‌گیرد.

اختلال بیوشیمیایی اصلی در سلولهای هیپوکسیک که سبب آسیب سلولی می‌شود کاهش تولید ATP در داخل سلول می‌باشد. که علت آن کاهش عرضه اکسیژن به سلول است. کاهش ATP سبب نارسایی بسیاری از سیستمهای سلولی می‌شود که عملکرد آنها وابسته به ATP است و عبارتند از:

● **اختلال عملکرد پمپ‌های یونی** (که سبب تورم سلول و ورود کلسیم به داخل سیتوپلاسم و عوارض آن می‌شود).

● **تخلیه ذخایر گلیکوژن** که این مطلب را به می‌توان از نظر بافت‌شناسی با کاهش رنگ‌آمیزی مربوط به کربوهیدراتها (مانند پریودیگ اسید شیف - PAS) مشاهده نمود. همراه با تجمع اسید لاکتیک و در نتیجه کاهش PH داخل سلول.

● **کاهش سنتز پروتئین**. در صورت تداوم هیپوکسی به دنبال تخلیه بیشتر ذخایر ATP، اختلال عملکردی بیشتر همراه با از دست دادن میکروویلی‌ها و ایجاد حبابهای

خوشبختانه ریشه‌های آزاد در شرایط طبیعی ناپایدارند و اغلب خودبخود از بین می‌روند مثلاً سوپراکسید در حضور آب سریعاً به اکسیژن و پراکسید هیدروژن تبدیل می‌گردد.

نقایص نفوذپذیری غشای سلول

در اغلب اشکال آسیب سلولی به استثناء آپوپتوزیس کاهش نفوذپذیری انتخابی غشاء در اوایل مسیر آسیب سلولی سرانجام سبب آسیب شدید غشاء می‌شود. علل آسیب غشاء شامل ایسکمی، سموم گوناگون میکروبی، اجزای لیپتیک سیستم کمپلمان و انواع علل فیزیکی و شیمیایی می‌باشند. مکانیسمهای آسیب غشاء عبارتند از:

● کاهش سنتز فسفولیپید

● **افزایش تخریب فسفولیپید**: که احتمالاً مربوط به فعال شدن فسفولیپازها درونزاد بوسیله افزایش مقادیر کلسیم سیتوپلاسم می‌باشد.

● **ROS**: رادیکالهای آزاد اکسیژن از طریق پراکسیداسیون چربی سبب آسیب سلولی می‌گردند.

● **اختلالات اسکلت سلولی**: فعال شدن پروتئازها بوسیله افزایش کلسیم سیتوپلاسم امکان دارد سبب آسیب عناصر اسکلت سلولی شود.

● **محصولات حاصل از تجزیه لیپیدها**: محصولات کاتابولیکی که متعاقب تجزیه فسفولیپیدها در سلول آسیب دیده انباشته می‌شوند شامل اسیدهای چرب آزاد غیراستریفیه، آسیل کارنیتین و لیزوفسفولیپیدها می‌باشند. این محصولات دارای اثرات دترژانت روی غشاهای می‌باشد. این محصولات همچنین با ورود به غشای لیپیدی دو لایه‌ای غشای سلول یا معاوضه با فسفولیپیدهای غشاء (شکل ۱۰-۱۰) سبب تغییر نفوذپذیری غشاء و تغییرات الکتروفیزیولوژیک می‌گردند.

مهمترین محل آسیب غشاء در هنگام آسیب سلول غشای میتوکندری، غشای پلاسمایی و غشای لیزوزومها می‌باشند. لیزوزومها حاوی آنزیمهای DNase، RNase، پروتئاز، گلوکوزیداز و آنزیمهای دیگر می‌باشند که فعال شدن آنها سبب هضم آنزیمی اجزای سلول و مرگ سلول و بنابراین نکروز می‌شود.

آسیب به DNA و پروتئین‌ها

سلولها واجد مکانیسمهایی می‌باشند که عامل ترمیم DNA صدمه دیده می‌باشند ولی چنانچه میزان آسیب وارده به

- مرگ سلولهایی که وظیفه خود در انجام داده‌اند. مثلاً مرگ نوتروفیل‌ها در پایان پاسخ حاد التهابی و مرگ لنفوسیت‌ها در خاتمه پاسخ ایمنی
- حذف لنفوسیت‌های بالقوه مضر که با سلول‌ها و آنتی ژنهای خودی واکنش می‌دهند قبل یا بعد از بلوغ لنفوسیت‌ها جهت پیشگیری از واکنش دستگاه ایمنی فرد علیه بافتهای خودی
- مرگ سلولی القاء شده بوسیله لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک که یک مکانیسم دفاعی علیه برخی ویروسها و تومورها می‌باشد.

آپوپتوز در موارد پاتولوژیک

آپوپتوز سبب حذف سلولهایی می‌شود که از لحاظ ژنتیکی دچار تغییر شده‌اند یا شدت آسیب وارد شده به آنها بیش از قابلیت ترمیمی آنها می‌باشد. این حذف بدون تحریک واکنش شدید بوسیله میزبان صورت گرفته حتی الامکان موجب محدود نمودن آسیب می‌شود. ونه‌های آپوپتوز در موارد پاتولوژیک عبارتند از:

- **آسیب DNA: پرتوتابی، داروهای سیتوتوکسیک سرطان، گرمای شدید و حتی هیپوکسی** امکان دارد بطور مستقیم یا بواسطه ایجاد رادیکالهای آزاد موجب آسیب به DNA شوند. اگر مکانیسمهای ترمیم کننده توانایی ترمیم این آسیب را نداشته باشند سلولها با تحریک مکانیسمهای داخلی خود اقدام به القای آپوپتوز می‌نمایند.

✓ **اگر مهرک آسیب زنده ضعیف باشد آپوپتوز رخ می‌دهد در صورتیکه آسیب شدیدتر سبب مرگ سلول بواسطه نکروز می‌گردد.**

✓ **بسیاری از داروهای شیمی درمانی بدن را آسیب به DNA سلولهای تومور موجب القای آپوپتوز می‌گردند.**

- **تجمع پروتئین‌هایی که بد چین خورده‌اند:** تجمع بیش از حد این پروتئینهای غیرطبیعی در شبکه اندوپلاسمیک سبب ایجاد حالتی می‌شود که به آن استرس شبکه اندوپلاسمیک اطلاق می‌گردد و این امر سرانجام سبب مرگ سلول بعلت آپوپتوز می‌شود.

- **آسیب سلول بعلت برخی عفونتهای خاص** بخصوص در عفونتهای ویروسی که در آنها کاهش سلولهای لوده اغلب ناشی از مرگ آپوپتوتیک القاء شده بوسیله ویروس

چربیها از سلولهای کبدی بعلت عدم توانایی آنها در تولید آپوپروتئین صورت می‌گیرد؛ نتیجه این فرآیند ایجاد کبد چرب^۱ در نتیجه مسمومیت با $cc14$ است. سپس آسیب میتوکندری صورت می‌گیرد و بدلیل کاهش منابع ATP انتقال یونها مختل می‌شود و سلول متورم می‌گردد. غشای پلاسمایی بدلیل ایجاد آلدئیدهای چرب ناشی از پراکسیداسیون چربیها در شبکه اندوپلاسمیک صاف بیشتر آسیب می‌بیند. نتیجه نهایی این روند ورود مقدار زیادی کلسیم به داخل سلول و مرگ سلول می‌باشد.

آپوپتوزیس

آپوپتوز^۲ یک نوع مرگ سلولی است که از طریق خودکشی برنامه ریزی شده انجام می‌گردد. به این شکل که در سلولی که قرار است بمیرد آنزیمهایی فعال می‌شوند که موجب تخریب DNA هسته سلول و پروتئینهای هسته و سیتوپلاسم سلول می‌گردند. غشای پلاسمایی سلول دچار آپوپتوز دست نخورده است اما به شکلی تغییر می‌نماید که هدف سلولهای فاگوسیت کننده واقع می‌شود. سلولهای دچار آپوپتوز پیش از اینکه محتویات آن به بیرون نشت نمایند فاگوسیت می‌شوند. در نتیجه آپوپتوز سبب تحریک واکنش التهابی میزبان نمی‌گردد و این وجه افتراق مهم آپوپتوز از نکروز است. چرا که مشخصه نکروز از دست دادن سلامت و یکپارچی غشاء، هضم آنزیمی سلولها، نشت محتویات آنها و غالباً واکنش التهابی میزبان می‌باشد.

علل آپوپتوز

آپوپتوز در موارد فیزیولوژیک

آپوپتوز در موارد زیادی یک روند طبیعی است که به منظور حذف سلولهایی که دیگر نیازی به وجود آنها نیست عمل نموده و به حفظ تعداد جمعیت سلولهای گوناگون در بافتهای کمک می‌نماید. نمونه‌های آپوپتوز فیزیولوژیک عبارتند از:

- **تخریب برنامه ریزی شده سلولها در طول دوره جنینی (روبانزایی)**
- **تحلیل بافتهای وابسته به هورمون در حالات کمبود هورمونی مثلاً تخریب اندومتر در طول چرخه قاعدگی و پسرقت پستان زن شیرده پیش از قطع شیردهی**
- **کاهش سلولها در جمعیتهای سلولی در حال تکثیر مثلاً در اپی تلیوم کرپیت‌های روده جهت حفظ تعداد سلولها**

شده و لیپوپروتئینها را بوجود آورند تا بتوانند در جریان خون انتقال یابند. تجمع بیش از حد تری گلیسریدها می تواند ناشی از اختلال در هریک از مراحل، از ورود اسیدهای چرب تا خروج لیپوپروتئینها باشد.

✓ **سموم کبدی (مانند الکل) کارکرد میتوکندری و شبکه اندوپلاسمیک صاف را تغییر می دهند.**

✓ **CCl₄ و سوء تغذیه پروتئینها تولید آپوپروتئینها را کاهش می دهند.**

✓ **آنوکسی آکسیداسیو اسیدهای چرب را مهار می کند.**

✓ **گرسنگی حرکت اسیدهای چرب از ذخایر میطی بدن را افزایش می دهد.**

اهمیت تغییر چربی، به علت ایجاد آن و شدت تجمع چربی بستگی دارد. در ررتیکه این فرآیند خفیف باشد ممکن است هیچ اثری بر کارکرد سلول نداشته باشد. ولی تغییر چربی شدیدتر ممکن است بطور موقتی کارکرد سلول را مختل سازد.

✓ **سویه چربی در مسمومیت با تتراکلرید کربن (CCl₄) در دست ناپذیر است.**

ریخت شناسی (مورفولوژی)

تجمع چربی در همه نقاط بدن به شکل واکوئلهای شفاف در داخل سلولهای پارانشیمی مشاهده می شود. تمایز چربی از آب با گلیکوژن داخل سلولی نیازمند روشهای رنگ آمیزی خاصی می باشد، چربی را می توان با رنگ آمیزی سودان IV یا روغن قرمز O مشاهده کرد (رنگ آمیزی اخیر چربی را به رنگ نارنجی مایل به قرمز در می آورد). برای مشاهده گلیکوژن می توان از رنگ آمیزی مخصوص پلی ساکاریدها بوسیله رنگ پریودیگ اسید - شیف استفاده کرد (که گلیکوژن به رنگ قرمز مایل به بنفش در می آید).

جهت تهیه نمونه به منظور مشاهده میکروسکوپی چربی نباید از حلالهای آلی استفاده نمود. در رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین تغییر چربی به شکل حسابچههای شفاف در سلولهای پارانشیمی اعضا مختلف (کبد، کبد) مشاهده می گردد. با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین

فرآیندی که امکان دارد سبب تجمع غیرطبیعی مواد در داخل سلول شود را می توان به ۳ نوع عمومی تقسیم کرد:

۱ - یک ماده درونزاد به مقدار طبیعی یا بیشتر از طبیعی تولید می شود اما سرعت متابولیسم برای برداشت آن کفایت نمی کند.

✓ **نمونه این مکانیسم ایجاد تغییر چربی در کبد است.**

۲ - یک ماده درونزاد طبیعی یا غیرطبیعی به دلیل نقائص ژنتیکی یا اکتسابی در متابولیسم، بسته بندی، انتقال، یا ترشح آن انباشته می شود.

✓ **پوشهایی که سبب اختلال در چین خوردگی و انتقال پروتئین می گردند امکان دارد سبب تجمع پروتئینها گردند (مانند کمبود α_1 آنتی تریپسین).**

۳ - نقص ارثی در یک آنزیم امکان دارد سبب اختلال در تجزیه یک متابولیت شود. به بیماریهایی که به این صورت ایجاد می شوند بیماریهای ذخیره ای اطلاق می گردد.

۴ - یک ماده درونزاد غیرطبیعی در داخل سلول رسوب نموده و انباشته می شود، به علت اینکه سلول مکانیسم آنزیمی برای تخریب آن را ندارد و نمی تواند آن را به نقاط دیگر منتقل کند.

✓ **تجمع ذرات کربن و سیلیس نمونه هایی از این نوع تغییرات می باشند.**

تغییر چربی (استئاتوز)^۱

تغییر چربی عبارتست از هرگونه تجمع غیرطبیعی تری گلیسریدها درون سلولهای پارانشیمی.

✓ **تغییر چربی در اغلب مواقع در کبد مشاهده می شود، بعلا اینکه کبد عضو اصلی ذخیره متابولیسم چربیها است، اما این تغییر می تواند در قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه و سایر اعضا نیز روی دهد.**

تغییر چربی امکان دارد به ۱۱ سبب، سوء تغذیه پروتئینها، دیابت قندی، چاقی و آنوکسی روی دهد.

✓ **در جوامع صنعتی سوء مصرف الکل بدون شک شایعترین علت ایجاد تغییر چربی در کبد (کبد چرب) است.**

اسیدهای چرب آزاد با منشأ بافت چربی یا غذاهای مصرف شده بطور طبیعی به سلولهای کبد منتقل می شوند و در آنجا استریفیه شده و تری گلیسریدها را بوجود می آورند، یا به کلسترول و فسفولیپیدها تبدیل می شوند و یا اکسیده شده و اجسام کتون را بوجود می آورند. برای خروج تری گلیسریدها از سلولهای کبد لازم است که این مواد با آپوپروتئینها ترکیب

1. steatosis

- ✓ لیپوفوشین باعث آسیب سلول نمی‌گردد اما حاکی از آسیب سلولی ناشی از ریشه‌های آزاد در گذشته می‌باشد.
- ✓ اگر این رنگدانه در نمای ظاهری بافت آشکار باشد در اصطلاح به آن آتروفی قهوه‌ای گویند.

ملانین یک رنگدانه درونزاد به رنگ قهوه‌ای متمایل به سیاه است که توسط ملانوسیت‌ها هنگامی تولید می‌شود که آنزیم تیروزیناز، اکسیداسیون تیروزین به دی‌هیدروکسی فنیل آلانین را تسریع کند. این رنگدانه تنها در ملانوسیت‌ها سنتز می‌گردد. اگرچه ملانوسیت‌ها تنها منبع تولید ملانین هستند، سلول‌های کراتینوسیت بازال مجاور ملانوسیت‌ها در پوست نیز می‌توانند این رنگدانه را در خود تجمع دهند (مثلاً در کک‌مک‌ها) یا ممکن است این رنگدانه در ماکروفاژهای نرم تجمع یابد.

هموسیدرین یک رنگدانه گرانولار مشتق از هموگلوبین، به رنگ زرد-سبز صلابی تا قهوه‌ای می‌باشد و در بافت‌ها هنگامی تجمع می‌یابد که زیادی آهن بطور موضعی یا سیستمیک وجود داشته باشد.

آهن در شرایط طبیعی همراه با پروتئین آپوفرتین به صورت میسل‌های فریتین در داخل سلول‌ها ذخیره می‌شود و رنگدانه هموسیدرین حاکی از تجمع زیاد فریتین است.

- ✓ آهن را با واکنش شیمی - بافتی آبی پروس (پروسیان بلو) بطور واضح می‌توان شناسایی کرد (به رنگ آبی در می‌آید).
- ✓ گرچه اغلب وجود این رنگدانه پاتولوژیک می‌باشد اما وجود مقادیر کم هموسیدرین در سلول‌های تک‌ هسته‌ای زره‌خوار مغز استخوان، کبد و طحال (مناطق که تفریب گسترده گلبول‌های قرمز در آنها صورت می‌گیرد) طبیعی است.

افزایش آهن به شکل موضعی و متعاقب تجمع هموسیدرین بعلت خونریزی رخ می‌دهد. بهترین مثال برای این حالت کبودشدگی معمولی است. بعد از تخریب گلبول‌های قرمز در محل خونریزی، باقیمانده گلبول‌های قرمز بوسیله ماکروفاژها بلعیده می‌شوند. سپس محتوای هموگلوبین آنها بوسیله لیزوزوم‌ها تجزیه می‌گردد و آهن هم در ساختمان هموسیدرین تجمع می‌یابد. تغییرات رنگ محل کبودشدگی، گذر از همین مراحل را نشان می‌دهد. رنگ اولیه قرمز - آبی

- ✓ این آنکلوژیونها اغلب شامل فیلامانهای بینابینی پره‌کراتین تجمع یافته می‌باشند که احتمالاً در مقابل تفریب مقاومت کرده‌اند.

- ✓ نمونه‌های دیگر گره‌های نوروفیبریلاری می‌باشند که آنکلوژیونهای پروتئینی تجمع یافته حاوی پروتئینهای وابسته به میکروتوبول و نوروفیلانها هستند و در مغز بیماران مبتلا به آنزیم یافت می‌شوند.

گلیکوژن

در ناهنجاریهای متابولیسم گلوکز و یا گلیکوژن تجمع بیش از حد گلیکوژن در سلول دیده می‌شود. بعنوان مثال در دیابت قندی کنترل نشده تجمعات گلیکوژنی در اپی‌تلیوم لوله‌های کلیوی، سلول‌های عضلانی قلب و سلول‌های بتای جزائر لانگرهانس دیده می‌شود. همچنین در گروهی از بیمارها که از لحاظ ژنتیکی ارتباط نزدیکی باهم دارند و مجموعاً بیماریهای ذخیره‌ای گلیکوژن یا گلیکوژنوزیسها^۱ اطلاق می‌شوند، گلیکوژن درون سلولها انباشته می‌شود.

رنگدانه‌ها

رنگدانه‌ها موادی رنگی می‌باشند که ممکن است به‌ترتیب باشند و از خارج وارد بدن شوند و یا درونزاد باشند و در داخل بدن تولید شوند.

شایعترین رنگدانه برونزاد، کربن (مثل غبار ذغال‌سنگ) است که یک آلوده‌کننده هوای مناطق شهری، در سرتاسر دنیاست. تجمعات این رنگدانه بطور واضح در غده لنه‌وی و پارانشیم ریه را سیاه می‌کند (آنتراکوز)^۲. تجمعات شدید ممکن است باعث ایجاد واکنش فیبروبلاستی شدید، یا ایجاد آمفیوزم گردند که منجر به بیماری شایع ریوی بنام پنوموکونیوز کارگران زغال سنگ، می‌شود.

رنگدانه‌های درونزاد شامل لیپوفوشین، ملانین، و بعضی مشتقات هموگلوبین هستند.

- ✓ لیپوفوشین یا رنگدانه فرسایش در اثر کارکردن^۳، یک ماده به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد و غیرمحلول است که بصورت گرانول‌های داخل سلولی در بافت‌های مختلف (بفصوص قلب، کبد، و مغز) بعنوان جزئی از فرآیند پیری یا آتروفی تجمع می‌یابد. لیپوفوشین نشان‌دهنده ترکیباتی از چربی و پروتئین است که در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدهای اشباع نشه‌چند ظرفیتی غشاهای داخل سلولی، توسط ریشه‌های آزاد تولید شده‌اند.

1. glycoenoses 2. anthracosis
3. wear and tear pigment
4. freckle

کلسیفیکاسیون دیستروفیک

این تغییر در مناطقی که دچار انواع مختلف نکروز شده‌اند، روی می‌دهد. ایجاد این حالت در آتروم‌های مربوط به مراحل پیشرفته آترواسکلروز اجتناب‌ناپذیر است. اگرچه ممکن است این حالت صرفاً شاهده‌ی بر وجود آسیب قبلی سلول باشد، اما این پدیده خود غالباً منجر به اختلال کارکرد عضو می‌شود. برای مثال، این پدیده بطور شایعی در دریچه قلبی آسیب‌دیده یا دچار فرآیند فیبروزی روی می‌دهد و خود باعث اختلال کارکرد بیشتر دریچه می‌گردد.

- ✓ **آهکی شدن دیستروفیک دریچه آئورت یکی از علل موم تنگی دریچه آئورت در افراد سالمند محسوب می‌شود.**
- ✓ **اجسام پسامه‌ای در سرشانه‌های پاپیلری تیروتید و رسوب کلسیم در مناطقی از تومورها نمونه‌ای از کلسیفیکاسیون دیستروفیک می‌باشند.**

با چشم غیر مسلح نمک‌های کلسیم به شکل دانه‌ها یا توده‌ها، سفید و ظریف مشاهده می‌شوند. گاهی یک غده لنفاوی بسیار کوچک کاملاً به سنگ مبدل می‌گردد.

- ✓ **از نظر بافت‌شناسی آهکی شدن به شکل رسوبات بازوئیل داخل یا خارج سلولی مشاهده می‌گردد.**

- ✓ **گاهی امکان دارد در کانون آهکی شدن، استخوان نابجا ایجاد شود.**

فرآیند بیماری‌زایی کلسیفیکاسیون دیستروفیک شامل مراحل شروع^۱ یا هسته‌زایی^۲ و گسترش^۳ است که هر دو ممکن است در داخل یا خارج سلول رخ دهند.

- ✓ **معمول‌نهایی این روند، تشکیل بلورهای فسفات کلسیم است.^۴**

مرحله شروع در محیط خارج سلولی در وزیکول‌هایی غشادار اتفاق می‌افتد، که در غضروف و استخوان طبیعی آنها را وزیکول‌های ماده زمینه‌ای می‌نامند. تصور می‌شود که کلسیم بعثت گرایشی که به فسفولیپیدهای غشاء دارد در این وزیکول‌ها تغلیظ می‌شود و فسفات‌ها در اثر فعالیت فسفاتازهای مرتبط با غشاء در این وزیکول‌ها جمع می‌شوند. مرحله آغاز در محیط داخل سلولی در میتوکندریهای سلولهای مرده یا در حال مرگ که توانایی تنظیم کلسیم داخل سلولی را از دست داده‌اند روی می‌دهد.

هموگلوبین بتدریج به سایه‌هایی از رنگ سبز آبی با تشکیل موضعی بیلی‌وردین (صفرای سبز) و بیلی‌روبین (صفرای قرمز) از هموگلوبین، تبدیل می‌شود و آهن موجود در هموگلوبین بصورت هموسیدرین زرد طلایی انباشته می‌شود. هر موقع که افزایش فراگیر آهن وجود داشته باشد، هموسیدرین در بسیاری از بافتها و اعضا رسوب می‌کند که این حالت راهموسیدروز اطلاق می‌کنند.

- ✓ **در این حالت هموسیدرین ابتدا در فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای کبد، مغز استخوان، طحال و غده لنفاوی و ماکروفاژهای پراکنده در بافت‌های دیگر انباشته می‌شود.**
- ✓ **متفاب انباشته شدن پیشرونده این رنگدانه‌ها در سلولهای پارانشیمی تمام بدن (ولی بخصوص در کبد، پانکراس، قلب، و اعضاء اندروکراین) این سلولها برنزه می‌شوند.**

هموسیدروز در موارد زیر مشاهده می‌شود: (۱) افزایش جذب آهن رژیم غذایی، (۲) اشکال در مصرف آهن، (۳) کم‌خونی همولیتیک و (۴) تزریق خون (گلبول‌های قرمز تزریق شده به بدن یک بار آهن برونزاد محسوب می‌شوند).

- ✓ **با وجود آنکه این رنگدانه سبب آسیب سلولی یا عملکرد اعضا نمی‌شود، با این حال تجمع وسیع تر آهن سبب بروز بیماری هموکروماتوز می‌گردد که موجب آسیبهای بافتی نظیر فیبروز کبد، نارسایی قلب و دیابت قندی می‌شود.**

کلسیفیکاسیون (آهکی شدن) پاتوله‌ژیک

کلسیفیکاسیون پاتولوژیک یک روند اصلاح در انواع گوناگونی از بیماریهای می‌باشد. این حالت حاسی از رسوب غیرطبیعی نمک‌های کلسیم، همراه با قادر اندک آهن، منیزیم و سایر املاح می‌باشد. زمانیکه این رسوب در بافت‌های مرده یا در حال مرگ اتفاق می‌افتد آن را کلسیفیکاسیون (آهکی شدن) دیستروفیک می‌نامند. این فرآیند با وجود سطح سرمی طبیعی کلسیم و فقدان اختلالی در متابولیسم کلسیم روی می‌دهد. در مقابل، رسوب نمک‌های کلسیم در بافت‌های طبیعی، کلسیفیکاسیون (آهکی شدن) متاستاتیک اطلاق می‌شود و تقریباً همواره نشاندهنده اختلالی در متابولیسم است که سبب هیپرکلسمی شده است.

1- initiation 2- nucleation
3- propagation 4. heterotopic bone

با وجود اینکه اغلب موارد این آسیب‌ها بوسیله آنزیمهای ترمیمی DNA ترمیم می‌گردند اما گاهی برخی از آسیب‌ها باقی مانده و با افزایش عمر سلول زیاد می‌شوند. بعضی سندرمهای پیری با نقص مکانیسمهای ترمیم DNA مرتبط می‌باشند. **محدودیت کالری** بیشترین اثر را در طولانی نمودن طول عمر اغلب گونه‌ها دارد. محدودیت کالری موجب فعال شدن پروتئینهای خانواده **Sirtuin** مانند **Sir2** می‌شود که به عنوان استیل بردار جهت هیستون عمل می‌نماید. این پروتئین‌ها با استیل بردار و بنابراین فعال نمودن آنزیمهای مسؤل ترمیم DNA موجب پایداری DNA می‌گردند. بدون این پروتئین‌ها DNA مستعد آسیب هستند.

● **کاهش تکثیر سلول:** همه سلولهای طبیعی دارای قدرت تکثیر محدودی می‌باشند و پس از تعداد مشخصی تقسیم سلول در یک حالت غیرقابل تقسیم متوقف می‌گردند (**بزرگسالی زودرس** تکثیر). مشخصه فرایند پیری، **افزایش پیری زودرس** در پیر شدن روند تکثیر است. سلولهای کودکان در برابر سلولهای بزرگسالان دارای قدرت تکثیر بیشتری هستند. برعکس نیمه عمر سلولهای بیماران دچار سندرم **Werner** که یک بیماری نادر همراه با **پیری زودرس** می‌باشد در محیط آزمایشگاهی به شکل چشمگیری کم شده است. فرایند پیری شدن روند تکثیر در سلولهای انسان شامل تکثیر ناقص و کوتاه شدن پیشرونده **تلومرها** می‌باشد که سرانجام سبب توقف چرخه سلولی می‌شود. **تلومرها** توالی‌های کوتاه و تکراری DNA می‌باشند که در انتهای خطی کروموزومها واقع شده و از لحاظ تکثیر کامل انتهای کروموزوم و حفاظت از انتهای کروموزوم در مقابل به هم چسبیدن و تخریب مهم می‌باشند. زمانی که سلولهای سوماتیک تکثیر می‌شوند بخش کوچکی از **تلومر** تکثیر نمی‌گردد و بنابراین **تلومرها** به شکل پیشرونده‌ای کوتاه می‌گردند. بدنبال کوتاه شدن **تلومرها**، انتهای کروموزومها محافظت نشده و به شکل DNA شکسته در می‌آید که موجب انتقال پیام توقف چرخه سلولی می‌شود. طول **تلومرها** در حالت طبیعی بوسیله افزوده شدن نوکلئوتید توسط آنزیمی تحت عنوان **تلومراز** حفظ می‌شود. این آنزیم در **سلولهای زایا** فعال بوده و فعالیت آن در سلولهای بنیادی کم می‌شود و در اغلب بافتهای سوماتیک فاقد فعالیت می‌باشند. در نتیجه با زیاد شدن عمر سلول **تلومرها** سلول کوتاه‌تر شده و از چرخه سلولی خارج می‌گردند. بنابراین تولید سلول جدید جهت جایگزینی سلولهای آسیب دیده مهار می‌شود. برعکس آنزیم

بعد از مرحله آغاز در هر جایی که رخ دهد، **گسترش تولید بلورها** روی می‌دهد. این مرحله بستگی به غلظت کلسیم و فسفات فضای خارج سلولی و وجود مهارکننده‌های املاح و میزان تولید **کلاژن** دارد. **کلاژن** سبب تسهیل رشد **بلورها** می‌شود.

کلسیفیکاسیون متاستاتیک

زمانیکه هیپرکلسمی موجود باشد، در بافتهای طبیعی ممکن است کلسیفیکاسیون متاستاتیک رخ دهد؛ چهار علت عمده هیپرکلسمی عبارتند از: (۱) **افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید**، بدلیل تومورهای اولیه پاراتیروئید و یا تولید این هورمون بوسیله سایر تومورهای بدخیم؛ (۲) **تخریب استخوان** بدلیل اثرات ناشی از تسریع سوخت‌وساز (مثل بیماری پازنه)، بی‌حرکتی، یا تومورها (افزایش کاتابولیسم استخوان بدلیل میلوم مولتیپل، لوکمی، یا متاستازهای استخوانی منتشر)، بیماری آدیسون؛ (۳) **اختلالات مربوط به ویتامین D** از جمله مسمومیت با ویتامین D و سارکوئیدوز (که در آن، **ماکروفازها** یک پیش‌ساز ویتامین D را فعال می‌کنند)؛ و (۴) **نارسایی کلیوی**، که در آن احتباس فسفات سبب بروز هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود.

ریخت‌شناسی (مورفولوژی)

کلسیفیکاسیون متاستاتیک امکان دارد به شکل منتشر در تمام بدن رخ دهد ولی عمدتاً بافت‌های بینابینی عروق خونی، کلیه‌ها، ریه‌ها، و مخاخا معده را درگیر می‌سازد. وجود رسوبات زیاد در دو کلیه (کلسینوز) نیز گاهی سبب آسیب کلیه می‌شود.

پیری سلولی

پیری شدن سلول متعاقب کاهش پیشرونده قدرت تکثیر و طول عمر سلولها و اثر تماسی مدام با عوامل بیرونی رخ می‌دهد که سبب تجمع آسیب سلولی و ملکولی می‌گردند. مکانیسمهای احتمالی دخیل در روند پیری شدن سلولها عبارتند از:

● **آسیب DNA:** این آسیب امکان دارد در طول تکثیر طبیعی DNA رخ داده یا بوسیله **رادیکالهای آزاد** تشدید شود.

بستگی به تعادل میان آسیب ناشی از وقایع متابولیک داخل سلول و پاسخ‌های ملکولی ترمیم آسیب دارد. افزایش آسیب اکسیداتیو ممکن است ثانویه به تماس‌های مکرر محیطی مثلاً با پرتوهای یونیزه کننده همراه با کاهش پیشرونده مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان‌ها باشد. اندامک‌های آسیب دیده سلول با افزایش عمر سلول تجمع پیدا می‌کنند. این فرایند همچنین امکان دارد به علت کاهش عملکرد پروتازها باشد.

بررسی‌ها نشان داده‌اند که فاکتورهای رشد شبه انسولینی و مسیرهای انتقال پیام داخل سلولی تحریک شده بوسیله این هورمون‌ها سبب کاهش طول عمر سلول می‌گردند. به نظر می‌رسد فاکتورهای رشد موجب تضعیف پاسخ Sir2 به استرس‌های سلولی و کاهش پایداری DNA می‌شوند.

تلومراز در سلول‌های سرطانی نامیرا فعال شده و طول تلومر در این سلول‌ها کم نمی‌شود.

● کاهش قدرت تقسیم مجدد سلول‌های بنیادی بافت: پروتئین P16 (CDKN2A) که یک مهار کننده فیزیولوژیک پیشرفت چرخه سلولی است در سلول‌های رادیکالی تجمع پیدا کرده و این سلول‌ها به شکل فزاینده‌ای قدرت تقسیم خود را از دست می‌دهند.

☑ حذف یا جهش‌های منجر به اختلال عملکرد پروتئین P16 با ایجاد سرطان مرتبط هستند.

● تجمع آسیب متابولیک: طول عمر سلول همچنین

www.abadisteb.pub

«فهرست»

- فصل ۱ آسیب، سازگاری و مرگ سلول ۱
- مروری بر پاسخ سلول به استرس و محرکهای سمی ۱
- سازگاری سلول با استرس ۱
- علل آسیب سلولی ۳
- ریخت‌شناسی سلول و آسیب بافتی ۴
- مکانیسم‌های آسیب سلولی ۸
- مثالهای آسیب سلولی و نکروز ۱۱
- آپوپتوزیس ۱۳
- تجمعات داخل سلولی ۱۵
- کلسیفیکاسیون (آهکی شدن) پاتولوژیک ۱۹
- پیری سلولی ۲۰
- فصل ۲ التهاب حاد و مزمن ۲۲
- التهاب حاد ۲۳
- واسطه‌های شیمیایی التهاب ۳۰
- التهاب مزمن ۳۶
- اثرات سیستمیک التهاب ۴۰
- فصل ۳ ترمیم بافتی: بازسازی سلولی و فیبروز ۴۲
- کنترل تکثیر سلولی ۴۲
- ماهیت و مکانیسم عمل فاکتورهای رشد ۴۴
- بستر برون سلولی و تأثیرات متقابل سلول - بستر ۴۵

۴۸ بازسازی سلولی و بافتی
۴۹ ترمیم توسط بافت همبند (فیبروز)
۵۱ التیام زخمهای جلدی
۵۳ جنبه‌های آسیب‌شناختی ترمیم
● فصل ۴ اختلالات همودینامیک، ترومبوز و شوک	
۵۵ ادم (خیز)
۵۷ پرخونی و احتقان
۵۸ خونریزی
۵۸ هموستاز و ترومبوز
۶۸ آمبولی
۷۰ انفارکتوس
۷۱ شوک
● فصل ۵ اختلالات دستگاه ایمنی	
۷۵ سلول‌های دستگاه ایمنی
۷۸ مروری بر پاسخ ایمنی طبیعی
۸۱ بیماریهای افزایش حساسیت
۸۹ رد پیوند
۹۲ بیماریهای خودایمن
۱۰۵ بیماریهای نقص ایمنی
۱۱۵ آمیلوئیدوز
● فصل ۶ نئوپلازی	
۱۲۰ خصوصیات نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم
۱۲۴ همه‌گیری‌شناسی (اپیدمیولوژی)
۱۲۶ سرطانزایی: اساس مولکولی سرطان

۱۳۹ سبب‌شناسی سرطان: عوامل سرطانزا.
۱۴۳ دفاع میزبان در برابر تومورها: ایمنی تومور.
۱۴۵ ویژگی‌های بالینی نئوپلازی

● فصل ۷ بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

۱۵۰ بیماریهای ژنتیکی
۱۵۰ جهش‌ها
۱۵۱ اختلالات مندلی (بیماریهای ایجاد شده توسط نقایص تک‌ژنی).
۱۶۱ اختلالاتی که توارث چند عاملی دارند.
۱۶۱ اختلالات سیتوژنتیک
۱۶۵ اختلالات تک‌ژنی با طرح‌های آتیبیک توارث
۱۶۷ بیماریهای کودکان
۱۶۹ عفونتهای حول و حوش تولد
۱۶۹ پیش‌رسی و کندی رشد درون رحمی
۱۷۰ سندرم زجر تنفسی نوزادان (RDS).
۱۷۱ انتروکولیت نکروز دهنده
۱۷۲ سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار
۱۷۲ هیدروپس جنینی
۱۷۵ فیبروز کیستیک
۱۷۶ تومورها و ضایعات تومور مانند سیرخواری و کودکی
۱۸۱ تشخیص بیماریهای ژنتیکی

● فصل ۸ بیماریهای محیطی

۱۸۴ مکانیسم‌های عمومی ایجاد سمیت
۱۸۵ آلودگی محیط زیست
۱۹۵ آثار تنباکو
۱۹۶ آثار الکل
۱۹۷ آسیب متعاقب مصرف داروها و سوء مصرف داروها

۲۰۲ آسیب توسط عوامل فیزیکی
۲۰۷ بیماریهای تغذیه‌ای
۲۲۰ ● فصل ۹ آسیب‌شناسی عمومی بیماریهای عفونی
۲۲۰ عوامل بیوتروریسم
۲۲۰ عوامل عفونت‌زا
۲۲۵ انتقال میکروبها
۲۲۹ تهاجم میکروبها به دستگاه ایمنی
۲۳۰ روشهای عفونت‌زایی عوامل عفونت‌زا
۲۳۵ روش‌های ویژه برای تشخیص عوامل عفونت‌زا

www.abadisteb.pub