

۱	آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری (دکتر امین رضایی همدانی)	فصل ۱
۴۷	التهاب و ترمیم (دکتر معصومه صفائی)	فصل ۲
۹۷	اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی و شوک (دکتر معصومه صفائی)	فصل ۳
۱۳۵	بیماری‌های ژنتیکی و کودکان (دکتر مهدیس خزانلی)	فصل ۴
۱۴۲	بیماری‌های ژنتیکی	
۱۷۹	بیماری‌های کودکان	
۲۱۲	بیماری‌های سیستم ایمنی (دکتر هانا صفار)	فصل ۵
۳۰۳	نئوپلازی (دکتر امین رضایی همدانی)	فصل ۶
۳۸۳	بیماری‌های محیطی رتئوبلاست (دکتر مهدیس خزانلی)	فصل ۷
۴۴۵	واژه‌یاب	

آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری

مطالب فصل

مقدمه‌ای بر آسیب‌شناسی

مروری بر پاسخ سلول به استرس و محرک‌های آسیب‌زا

علل آسیب سلول

توالی رویدادها در آسیب سلول و مرگ سلول

آسیب برگشت‌پذیر سلول

مرگ سلول

نکروز

الگوهای ریخت‌شناسی نکروز بافت

آپوپتوز

علل آپوپتوز

مکانیسم‌های آپوپتوز

اتوفازی

مکانیسم‌های آسیب سلول و مرگ سلول

اختلال عملکرد و آسیب میتوکندری

استرس اکسیداتیو

تولید و حذف گونه‌های واکنشی اکسیژن

آسیب سلولی ناشی از گونه‌های واکنشی اکسیژن

آسیب غشاء

اختلال در هموستاز کلسیم

استرس شبکه اندوپلاسمی

آسیب DNA

مثال‌های آسیب‌شناسی بالینی از آسیب سلولی و نکروز

هیپرتروفی و ایسکمی

آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان

آسیب ناشی از سموم

تکثیر سلول با استرس

هیپرتروفی

هیپرپلازی

آتروفی

متاپلازی

تجمعات داخل سلولی و خارج سلولی

تجمعات داخل سلولی

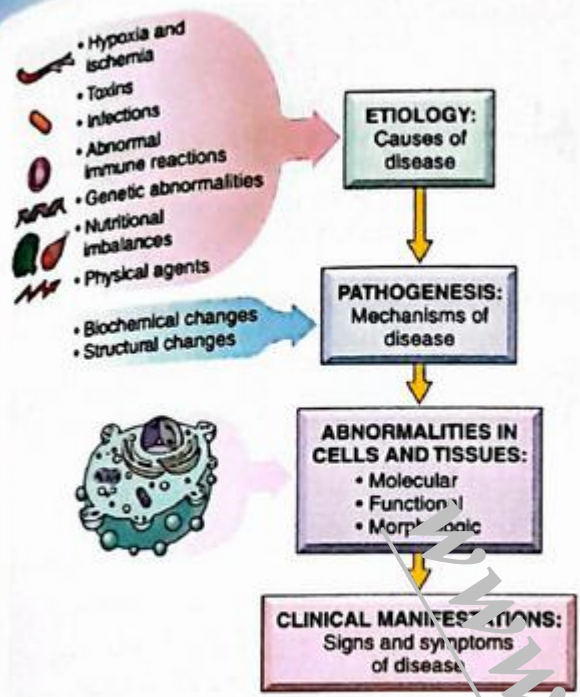
رسوبات خارج سلولی: کلسیفیکاسیون پاتولوژیک

پیری سلول

مقدمه‌ای بر آسیب‌شناسی

علم آسیب‌شناسی به درک علل بیماری و تغییرات مربوطه در سلول‌ها، بافت‌ها و ارگان‌ها می‌پردازد که منجر به بروز علائم و نشانه‌ها در بیمار می‌گردند. بنابراین، آسیب‌شناسی پایه علمی برای طب عملی را فراهم می‌سازد. دو اصطلاح مهم که دانشجویان در طی مطالعه آسیب‌شناسی و پزشکی با آنها مواجه می‌شوند عبارتند از:

● اتیولوژی شامل علل زمینه‌ای و عوامل تغییر دهنده‌ای است که سبب آغاز و پیشرفت بیماری می‌شوند. امروزه مشخص شده است که بسیاری از بیماری‌های شایع نظیر فشارخون بالا، دیابت و سرطان حاصل مجموعه‌ای از استعداد ژنتیکی ارثی و عوامل محیطی مختلف می‌باشند. درک عوامل ژنتیکی و محیطی که زمینه‌ساز بیماری‌ها هستند، مبحثی مهم را در پزشکی مدرن ایجاد کرده است.



شکل ۱-۱. مراحل ایجاد بیماری. تنها برخی از علل (اتیولوژی‌های) اصلی نمایش داده شده‌اند.

بیماری‌زایی^۱ به مراحل ایجاد یک بیماری شامل عامل محرک اولیه تا تغییرات سلولی و مولکولی اشاره می‌کند که مجموعاً سبب تغییرات ساختاری و عملکردی مشخصه یک بیماری خاص می‌شوند. بنابراین اتیولوژی به این مسئله اشاره دارد که «چرا» یک بیماری ایجاد می‌شود و بیماری‌زایی توضیح می‌دهد که یک بیماری «چگونه» روی می‌دهد (شکل ۱-۱).

تعیین اتیولوژی و بیماری‌زایی نه تنها برای درک بیماری ضروری است بلکه اساس شروع یک درمان منطقی مؤثر را نیز تشکیل می‌دهد. امروزه مشخص شده است که حتی بیماری‌هایی که تظاهرات بالینی مشابه نشان می‌دهند (مثلاً سرطان‌های یک عضو خاص) تفاوت‌های مولکولی مهمی را در افراد مختلف نشان می‌دهند (مثلاً جهش‌ها، تغییرات اپی‌ژنتیکی). این موفقیت سبب ایجاد شاخهٔ طب دقیق (یا شخصی شده) گشته است که در آن درمان بیماری در هر فرد به صورت خاص صورت می‌گیرد و نه صرفاً درمان کلی بیماری.

متخصصین آسیب‌شناسی به منظور رسیدن به تشخیص و هدایت درمان در امور بالینی، تغییرات ایجاد شده در نمایی، ظاهری یا میکروسکوپی سلول‌ها و بافت‌ها (ریخت‌شناسی یا مورفولوژی) و اجزای آنها (مثل ژن‌ها و پروتئین‌ها) را تغییرات بیوشیمیایی در مایعات بدن (مثل خون و ادرار) را تعیین می‌کنند. شناسایی این تغییرات در بافت‌های بیمار در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی و درمان مناسب کمک کننده است.

ضروری بر پاسخ سلول، به استرس و محرک‌های آسیب‌زا

سلول‌ها فعالانه با محیط خود تعامل دارند و به طور دائم ساختار و عملکرد خود را برای تطابق با نیازهای در حال تغییر و استرس‌های خارج سلولی تنظیم می‌نمایند، به طوری که سلول در وضعیت نسبتاً ثابتی باقی می‌ماند. این فرآیند «هومئوستاز» نامیده می‌شود. هنگامی که سلول‌ها با استرس‌های فیزیولوژیک مواجه می‌شوند یا تحت تأثیر شرایط بالقوه آسیب‌رسان قرار می‌گیرند، می‌توانند سازگاری حاصل کنند و به یک وضعیت پایدار جدید برسند تا قابلیت حیات و عملکرد خود را حفظ نمایند. چنانچه قابلیت سازگاری اشباع شود یا اینکه استرس خارجی ذاتاً مضر یا شدید باشد آسیب سلولی

رخ می‌دهد (شکل ۱-۲). آسیب در محدوده خاصی برگشت‌پذیر بوده و هموستاز برقرار می‌شود، ولی اگر آسیب مداوم یا شدید باشد، آسیب برگشت‌ناپذیر و مرگ سلول‌های مبتلا اتفاق می‌افتد. مرگ سلول یکی از اساسی‌ترین وقایع در سیر بیماری محسوب می‌شود.

با توجه به اینکه آسیب به سلول اساس تمام بیماری‌هاست در این فصل ما ابتدا علل، مکانیسم‌ها و تبعات انواع اشکال آسیب حاد سلولی را مورد بحث قرار می‌دهیم که شامل آسیب برگشت‌پذیر و مرگ سلول می‌باشد. سپس به سازگاری سلول در برابر استرس می‌پردازیم و در نهایت دو فرآیند دیگر را که سلول‌ها و بافت‌ها را تحت تأثیر خود قرار می‌دهند، یعنی «تجمع مواد غیرطبیعی» و «پیری سلولی» را مورد بحث قرار می‌دهیم.

علل آسیب سلول

علل اصلی آسیب سلولی در یکی از گروه‌های زیر قرار می‌گیرند:

- هیپوکسی و ایسکمی. هیپوکسی به معنی کمبود اکسیژن و ایسکمی به معنی کاهش خون‌رسانی است و جزء شایع‌ترین

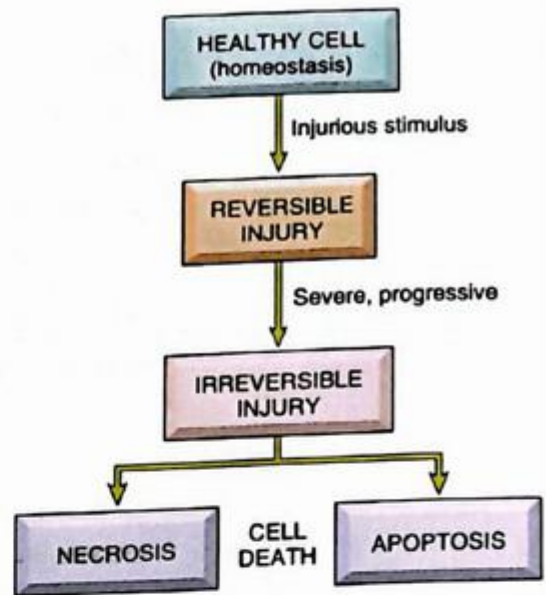
واکنش‌های ایمنی می‌توانند منجر به آسیب سلولی و بافتی شوند. نمونه‌های آن عبارتند از واکنش‌های خودایمنی در برابر بافت‌های خودی، واکنش‌های آلرژیک در برابر ترکیبات محیطی و پاسخ‌های ایمنی بیش از حد یا مزمن در برابر میکروب‌ها (فصل ۵). در تمامی این وضعیت‌ها، پاسخ‌های ایمنی سبب برانگیخته شدن واکنش‌های التهابی می‌شوند که به سلول‌ها و بافت‌ها آسیب می‌رسانند.

- اختلالات ژنتیکی. برخی ناهنجاری‌های کروموزومی یا جهش‌ها ممکن است باعث تغییرات پاتولوژیکی شوند که می‌توانند مانند ناهنجاری‌های مادرزادی همراه با سندرم داون واضح و آشکار بوده و یا مانند جایگزینی یک اسید آمینه منفرد در هموگلوبین به صورت بیماری کم‌خونی داسی‌شکل، خونی و خفیف باشند (فصل ۴). جهش‌ها می‌توانند از طریق کاهش عملکرد پروتئین (مثل آنزیم‌ها در خطاهای مادرزادی متابولیسم) یا افزایش عملکرد یک پروتئین با تجمع DNA آسیب دیده یا پروتئین‌هایی که به نسبت نادرستی پیچ خورده‌اند، سبب آسیب سلولی شوند. جهش‌ها نقش اساسی در ایجاد سرطان دارند (فصل ۶).

- عدم تعادل تغذیه‌ای. عدم کفایت پروتئین - کالری یکی از علل عمده آسیب سلولی به شمار می‌رود و کمبود برخی از ویتامین‌های خاص حتی در کشورهای پیشرفته با استانداردهای بالای زندگی، چندان ناشایع نیست (فصل ۷). از سوی دیگر، دریافت بیش از حد مواد غذایی می‌تواند سبب چاقی شده و به علاوه یکی از عوامل زمینه‌ساز مهم در بسیاری از بیماری‌ها نظیر دیابت شیرین نوع ۲ و آترواسکلروز محسوب می‌شود.

- عوامل فیزیکی. تروما، دماهای خیلی بالا یا خیلی پایین، پرتوتابی، شوک الکتریکی و تغییرات ناگهانی در فشار اتمسفر هوا همگی دارای آثار گسترده‌ای روی سلول‌ها می‌باشند (فصل ۷).

با این مقدمه، ما وارد مبحث شکل‌گیری آسیب سلول و تظاهرات مورفولوژیک آن می‌شویم و سپس مکانیسم‌های بیوشیمیایی آسیب ناشی از عوامل آسیب‌رسان مختلف را مورد بررسی قرار می‌دهیم.



شکل ۱-۲. توالی آسیب برگشت‌پذیر سلول و مرگ سلول.

علل آسیب سلول به شمار می‌روند. هر دو سبب محرومیت بافت از اکسیژن می‌شوند که مولکول اساسی برای تولید انرژی جهت عملکرد سلولی و بقای آن می‌باشد و در ایسکمی علاوه بر آن، منابع تغذیه‌ای سلول کاهش می‌یابد. شایع‌ترین علت هیپوکسی، ایسکمی ناشی از انسداد شریانی است. البته کمبود اکسیژن می‌تواند ناشی از اکسیژناسیون ناکافی خون در بیماری‌های ریوی مختلف باشد و یا در اثر کاهش ظرفیت حمل اکسیژن در خون ایجاد شده، مانند آنچه در کم‌خونی با علل مختلف رخ می‌دهد.

- سموم. ما روزانه در محیط اطراف با عوامل بخت‌توه سمی مواجه می‌شویم، که شامل آلاینده‌ها، هورمون‌ها، تشنه‌کش‌ها، مونوکسید کربن، آزبست، دود سیگار، اتانول و داروها می‌باشند. بسیاری از داروها می‌توانند در بیماران مستعد حتی با دوزهای درمانی و در بسیاری از افراد در صورت استفاده بیش از حد یا نابه‌جا سبب آسیب سلولی یا بافتی شوند (فصل ۷).

- عوامل عفونی. تمام انواع پاتوژن‌های بیماری‌زا شامل ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و تک‌یاخته‌ها با مکانیسم‌های متفاوتی به سلول آسیب می‌رسانند، به عنوان مثال از طریق رهاسازی سموم و تحریک واکنش‌های ایمنی مضر.

- واکنش‌های ایمنونولوژیک. اگرچه سیستم ایمنی از بدن در برابر میکروب‌های بیماری‌زا دفاع می‌کند، با این وجود

تغییر یافته سلول آسیب دیده می‌تواند به وضعیت طبیعی بازگردد (شکل ۱-۳). در آسیب برگشت‌پذیر، سلول و ارگانل‌های درون سلولی به دلیل جذب آب متورم می‌شوند. پمپ‌های یونی وابسته به انرژی در غشاء پلاسمایی از گداز می‌افتند. در برخی از انواع آسیب، اندامک‌های تخریب شده و لیپیدها درون سلول‌های آسیب دیده تجمع می‌یابند.

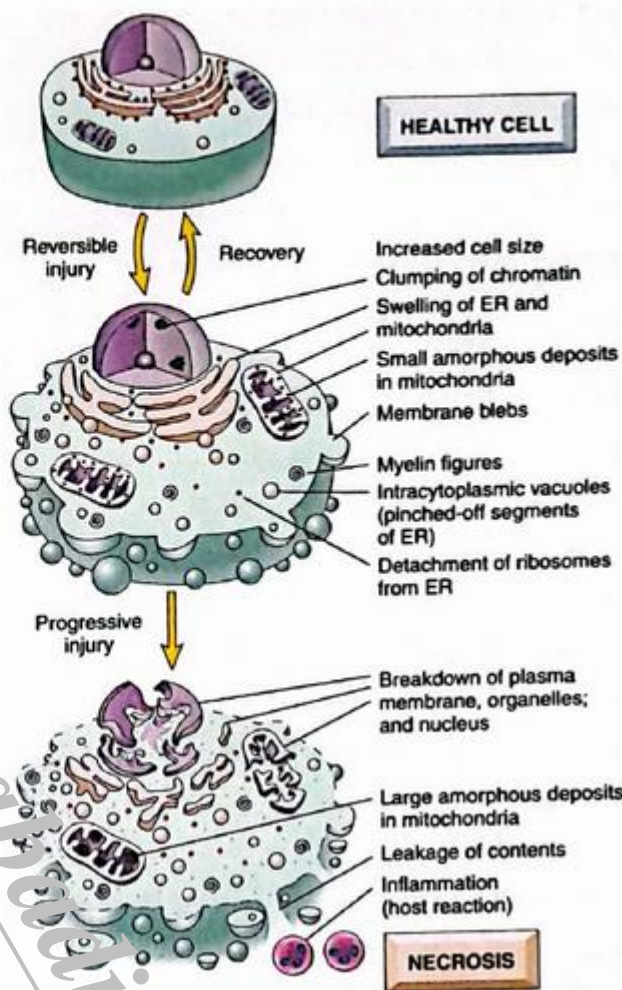
ریخت‌شناسی

دو تغییر اصلی در ریخت‌شناسی مرتبط با آسیب برگشت‌پذیر سلول عبارتند از تورم سلولی و تغییر چربی.

- تورم سلولی (شکل ۱-۴B) معمولاً در آسیب ناشی از مسموم، سموم و سایر علل مشاهده می‌شود. این تغییر ممکن است با میکروسکوپ نوری (زیرا در فرآیند نهی بافتی، مایع از سلول خارج می‌شود) به سختی قابل تشخیص باشد؛ ولی معمولاً در مشاهده کل یک ارگان واضح‌تر است. وقتی سلول‌های زیادی در یک ارگان دچار تورم شوند، رنگ‌پریدگی (به دلیل فشردن مویرگ‌ها)، افزایش تورگور و افزایش وزن مشاهده می‌گردد. در بررسی میکروسکوپی ممکن است واکوتل‌های کوچک و روشن در داخل سیتوپلاسم دیده شود که نشان‌دهنده قطعات متسع و کنده شده از شبکه اندوپلاسمی می‌باشند. این الگوی آسیب غیرکننده گاهی تغییر هیدروپیک^۱ یا دژنراسیون واکوتلی^۱ نامیده می‌شود.

- تغییر چربی با ظهور واکوتل‌های چربی در سیتوپلاسم آشکار می‌شود. این تغییر عمدتاً در ارگان‌هایی مشاهده می‌شود که در متابولیسم چربی دخالت دارند (مثل کبد) و بنابراین در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

سیتوپلاسم سلول‌های آسیب دیده همچنین ممکن است قرمزتر (ائوزینوفیلیک به معنی رنگ قرمز در رنگ‌آمیزی ائوزین، حرف E در رنگ‌آمیزی هماتوکسین-ائوزین [H&E]) شود. این تغییر با پیشرفت به سمت نکروز واضح‌تر می‌شود (در قسمت‌های بعدی توضیح داده شده است). سایر تغییرات داخل سلولی مرتبط با آسیب سلول که در میکروسکوپ الکترونی به بهترین وجه مشاهده می‌شود (شکل میکروسکوپ الکترونی ۱-۱) عبارتند از (۱) تغییرات



شکل ۱-۳. آسیب برگشت‌پذیر سلول و نکروز. تغییر سلولی اساسی مشخصه آسیب برگشت‌پذیر سلول و نکروز به تصویر کشیده شده‌اند. اگر محرک آسیب‌رسان برداشته نشود، آسیب برگشت‌پذیر سلول، به نکروز ختم می‌شود.

توالی رویدادها در آسیب سلول و مرگ سلول

با وجود اینکه عوامل آسیب‌رسان مختلف با مکانیسم‌های بیوشیمیایی متفاوتی به سلول آسیب می‌رسانند توالی تغییرات ریخت‌شناسی و ساختاری ایجاد شده در اغلب انواع سلول‌ها، روندی یکسان و کلیشه‌ای را دنبال می‌کند.

آسیب برگشت‌پذیر سلول

آسیب برگشت‌پذیر مرحله‌ای از آسیب سلولی است که با برطرف شدن عامل آسیب‌رسان، ریخت‌شناسی و عملکرد

2- Vacuolar degeneration