



مبحث: آسیب سولج (پارت ۲)

جله: ۲

استاد: دکتر اندیشه تدبیر

تعیه کنندگان:

۱. زهرا جعفریان

۲. فاطمه داسمه

۳. زهرا نجفی

۴. فاطمه کاردان



آسیب تنفسی عمومی

نوار یون دندان پزشکی ۹۸ شیراز

در مورد مکانیسم های آسیب سلولی چند اصل کلی وجود دارد:

۱) یکی از اصل ها این است که پاسخ سلولی به آن آسیبی که به سلول وارد می شود به نوع آسیب، مدت زمان و شدت آسیب بستگی دارد. مثلا اگر مقادیر کمی سم در محیط وجود داشته باشد یا مدت زمان ایسکمی (عدم خون رسانی) کوتاه باشد، آسیب ایجاد شده قابل برگشت است؛ اما اگر مقادیر سم زیاد و مدت زمان ایسکمی طولانی باشد، آسیب ایجاد شده غیر قابل برگشت است و می تواند منجر به مرگ سلولی شود.

۲) دومین اصل این است که عواقب محرک آسیب رسان به چند عامل بستگی دارد:

- نوع سلول آسیب دیده: مثلا ماهیچه مخطط ساق پا می تواند در مدت زمان ۲ تا ۳ ساعت ایسکمی را بدون آسیب غیر قابل برگشت تحمل کند اما ماهیچه قلب بعد از ۲۰ تا ۳۰ دقیقه از بین می رود.
- وضعیت سلول از لحاظ تغذیه ای و هورمونی: مثلا یک سلول کبدی غنی از گلیکوژن، ایسکمی را نسبت به یک سلولی که آخرین مولکول گلوکز را مصرف کرده است بهتر تحمل می کند.
- تطابق پذیری سلول
- نحوه آرایش ژنتیکی سلول

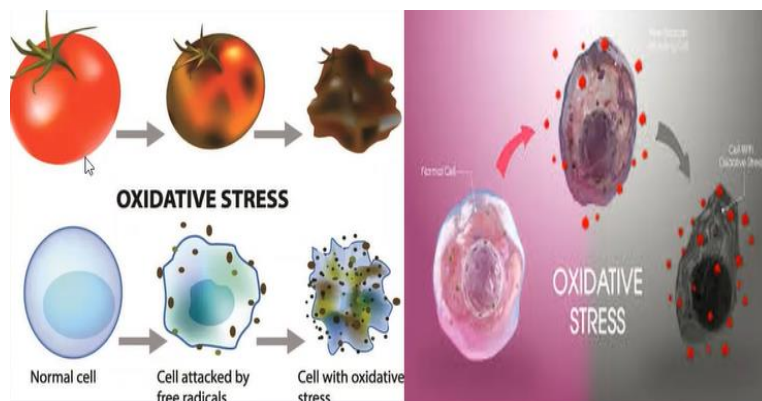
۳) اصل بعدی این است که یک یا تعدادی از اجزای حیاتی سلول در آسیب سلولی تحت تاثیر قرار می گیرند؛ یعنی یک سری اختلالات عملکردی یا بیوشیمیایی در یک یا تعدادی از اجزای حیاتی سلول ایجاد می شود و بنابراین اجزای حیاتی سلول می توانند جزء اهداف آسیب سلولی باشند؛ مثلا یکی از این اجزا میتوکندری است؛ اختلال در بالانس کلسیم، آسیب به غشا های سلولی مثل غشای پلاسمایی یا غشای لیزوزوم ها، آسیب DNA و پروتئین های سلول.

مکانیسم آسیب سلولی:

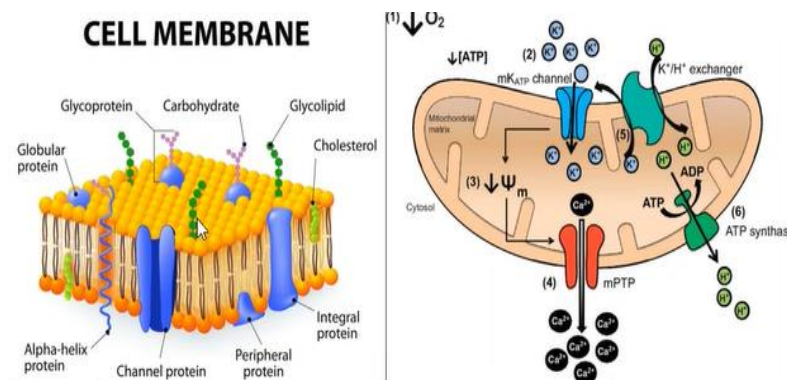
۱. تخلیه سلول از ATP: عملکرد های وابسته به انرژی در سلول مختل می شود و می تواند باعث آسیب غیر قابل برگشت در سلول و نکروز شود.
۲. تخریب میتوکندری: میتوکندری در تولید ATP نقش دارد و اگر تخریب شود، سلول از ATP تخلیه شده و عملکرد های وابسته به انرژی در سلول مختل می شود و نهایتا به سمت نکروز پیش می رود. در بعضی موارد در شرایط خاصی امکان دارد leakage protein را داشته باشیم که منجر به القای آپوپتوز می شود.
۳. به هم زدن هموستاز کلسیم: میزان کلسیم آزاد درون سیتوپلاسم ۱۰ هزار برابر کمتر از میزان کلسیم خارج سلولی، داخل میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی است. یک سری از عوامل آسیب رسان مثل ایسکمی، یک سری توکسین

ها و سموم خاصی می توانند بالانس کلسیم را به هم بزنند و میزان کلسیم داخل سیتوزول بالا می رود. این اتفاق اینگونه رخ می دهد که ابتدا از منابع داخل سلولی مثل شبکه آندوپلاسمی یا میتوکندری کلسیم وارد سیتوزول می شود و سپس غشای پلاسمایی فعال می شود و منافذ آن باز می شود و از خارج سلول کلسیم وارد سیتوپلاسم می شود. وقتی میزان کلسیم در سیتوپلاسم بالا رود یک سری آنزیم هایی فعال می شوند:

- فسفولیپاز ها که می توانند باعث تخریب غشای سلولی شوند.
 - پروتئاز ها که باعث تجزیه پروتئین های غشای سلولی و اسکلات سلولی می شوند.
 - اندونوکلاز ها که باعث تخریب دنا و کروماتین می شوند.
 - ATPase که روی ATP اثر می گذارد.
 - Caspase که باعث افزایش نفوذ پذیری میتوکندری و القای آپوپتوز در سلول می شوند.
۴. تجمع گونه های واکنش پذیر اکسیژن که تحت عنوان reactive oxygen species شناخته می شود: گونه های واکنش دهنده مشتق از اکسیژن به شدت ناپایدار هستند و تمایل به واکنش با پروتئین ها، لیپید ها و نوکلئیک اسید ها دارند و می توانند آن ها را تخریب کنند و به این حالت oxidative stress می گوئیم.



۵. افزایش نفوذ پذیری غشای سلولی (غشای پلاسمایی، لیزوزومی، میتوکندری): از این طریق بالانس مواد، یون ها و مولکول های مختلف در سلول به هم می خورد و منجر به نکروز می شود.

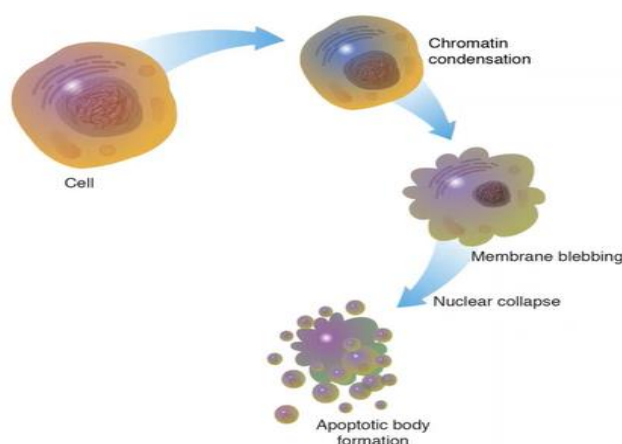


۶. آسیب به DNA و پروتئین ها: اگر آسیب به DNA و پروتئین در حد کم ترمیم می شود زیرا سلول از طریق مکانیسم هایی آنها را ترمیم می کند اما اگر آسیب ها زیاد باشد که امکان ترمیم آن وجود نداشته باشد، باعث آپوپتوز می شود.

آپوپتوز:

آپوپتوز در لغت به معنای افت کردن یا تقلیل پیدا کردن است و در پاتولوژی به معنای مرگ برنامه ریزی شده سلول است. یک مسیری از مرگ سلولی است که در آن سلول ها آنزیم هایی را فعال می کنند که باعث تخریب DNA هسته، پروتئین و سیتوپلاسم می شود. در آپوپتوز، غشای پلاسمایی سلول دچار آپوپتوز، دست نخورده باقی می ماند ولی این غشا به نحوی تغییر می کند که این سلول و قطعات آن به یک هدفی برای سلول های فاگوسیت کننده تبدیل می شوند و سلول مرده و قطعات آن پیش از آنکه محتویات آن به بیرون سلول نشت پیدا کند فاگوسیت می شود و بنابراین باعث التهاب نمی شود.

بعضی مواقع آپوپتوز و نکروز با هم اتفاق می افتد و امکان دارد آپوپتوز به سمت نکروز پیش رود که البته در اکثر مواقع این طور نیست و ما آپوپتوز تنها داریم.



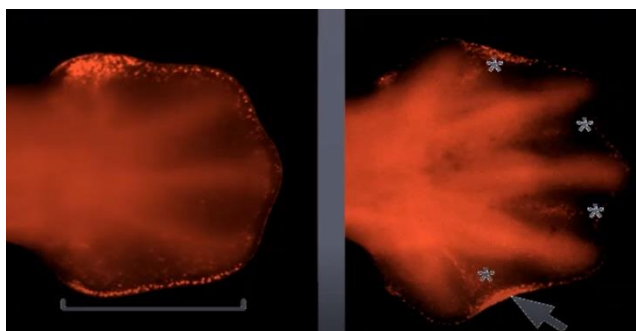
آپوپتوز هم در شرایط فیزیولوژیک و هم در شرایط پاتولوژیک می تواند رخ دهد:

❖ شرایط فیزیولوژیک:

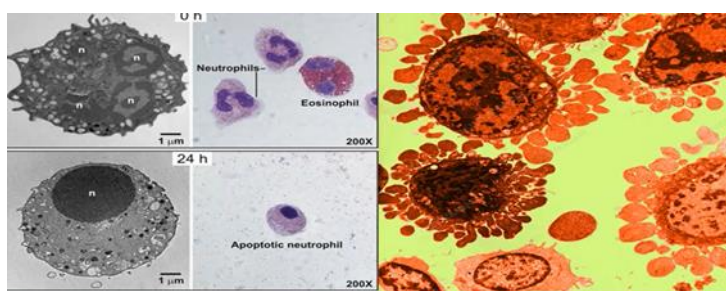
مرگ از طریق آپوپتوز یک پدیده طبیعی است که در سلول هایی که ما با آنها کاری نداریم رخ می دهد و این کار باعث ثابت ماندن تعداد سلول ها و بافت های مختلف می شود.

▪ تخریب برنامه ریزی شده سلول ها در حین تکامل جنینی در یک زمان و یک مکان و یک بافت مشخص؛ مثلاً

تکامل انگشت های جنین و حذف پرده هایی بین انگشتان



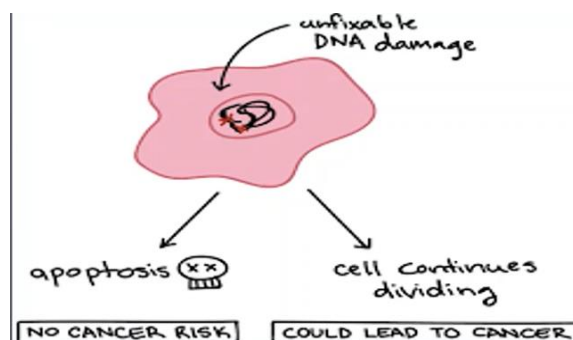
- از بین رفتن بافت های وابسته به هورمون در شرایط کمبود هورمون: مثلاً ریزش سلول های اندومتر در دوران قاعدگی، در خانم شیرده بعد از اینکه شیردهی قطع شد در حجم بافت سینه پسرفت رخ می دهد.
- از دست رفتن سلول ها در جمعیت های سلولی در حال تکثیر: در سلول های پوششی کریپت روده برای اینکه تعداد سلول ها ثابت بماند لازم هست تعدادی از سلول ها از طریق آپوپتوز از بین بروند.
- حذف سلول هایی که ماموریت خود را از دست داده اند: مثلاً نوتروفیل ها در التهاب حاد و بعد از رفع التهاب سلول های PMN از طریق آپوپتوز حذف می شوند. در پاسخ های التهابی حاد که لنفوسیت ها نقش دارند بعد از اینکه عملکرد خود را انجام دادند با آپوپتوز حذف می شوند.



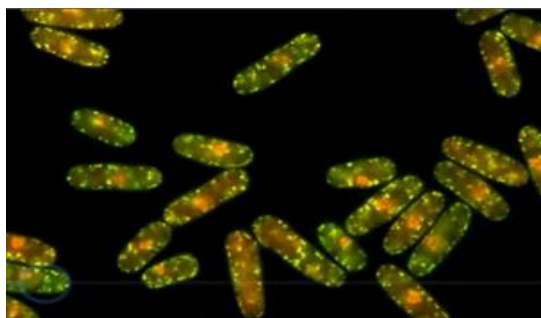
- سلول هایی که برای بدن مضر هستند مثلاً سلول های لنفوسیتی داریم که علیه بدن فعالیت دارند و قبل از بلوغ توسط سیستم دفاعی بدن شناسایی می شوند و دچار آپوپتوز می شوند.

❖ شرایط پاتولوژیک:

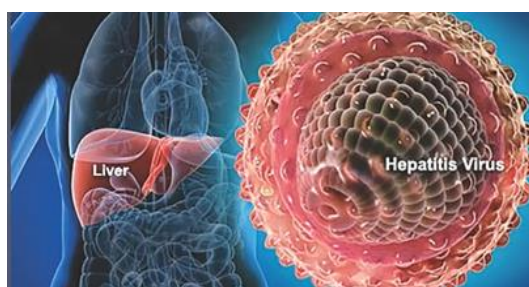
- آپوپتوز می تواند در سلول هایی که از لحاظ ژنتیکی تغییر کرده اند یا آسیب غیر قابل ترمیم در آنها اتفاق افتاده است؛ بدون ایجاد هیچ واکنشی در میزبان رخ دهد.
- شایع ترین آن موقع آسیب به DNA است که در صورتی که ترمیم نشود به سلول های بعدی نیز انتقال پیدا می کند و خیلی مهم است در همان ابتدا ترمیم شود و یا از بین برود.



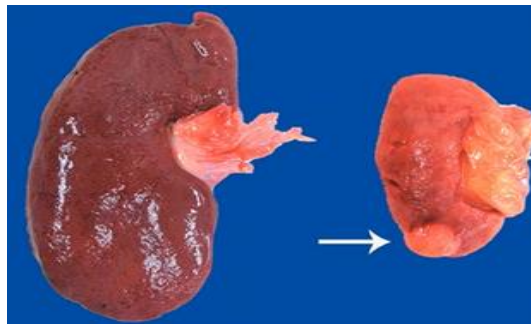
- عوامل ایجاد کننده نقص در DNA: اشعه ها، کموتراپی، دمای خیلی بالا و هیپوکسی
- در صورتی که DNA دچار نقص، نه ترمیم و نه دچار آپوپتوز شود باعث انتقال نقص به سلول های بعدی می شود و به سمت سرطانی شدن پیش می رود.
- محرک های آسیب رسان اگر میزان کمی داشته باشند باعث آپوپتوز می شوند و اگر زیاد باشند باعث نکروز می توانند شوند.
- مواد مورد استفاده در کموتراپی به DNA سلول، آسیب وارد می کند و سپس سلول وارد فاز آپوپتوز می شود و از بین می رود و به همین خاطر حجم توده سرطانی کاهش پیدا می کند.
- تجمع پروتئین های misfolded در سلول: این پروتئین ها ممکن است در اثر جهش در ژن کد کننده آنها یا در اثر عوامل آسیب رسان خارجی مثل رادیکال های آزاد ایجاد شود و در صورت تجمع این پروتئین ها در شبکه آندوپلاسمی باعث استرس می شود و منجر به القای آپوپتوز می شود.



- آسیب سلول در برخی عفونت ها مخصوصا عفونت های ویروسی: با توجه به این که ویروس ها در داخل ژنوم اینتگره می شوند مثل آدنو ویروس و HIV، کل سلول آلوده دچار آپوپتوز می شود تا ویروس از بین برود.



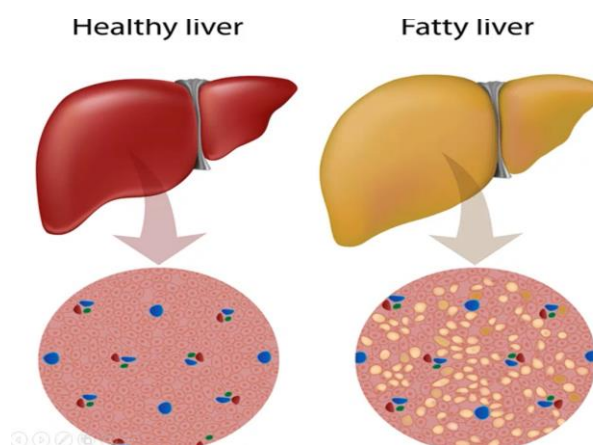
- آتروفی پاتولوژیک در اعضای پارانشیمی بعد از انسداد مجرا: در پانکراس، پاروتید و کلیه دیده شده است. (اندازه اش کوچک می شود).



تجمعات داخل سلولی:

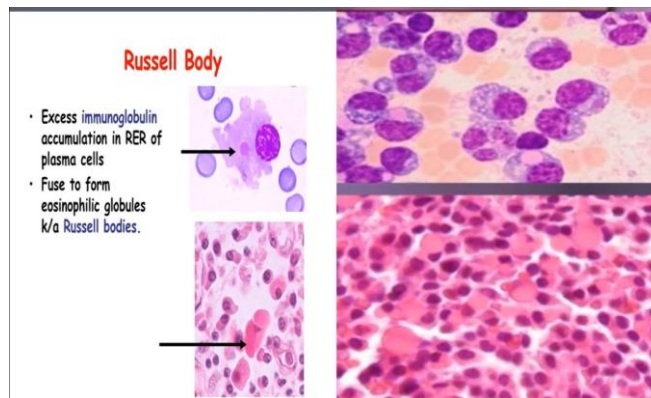
تجمع غیر طبیعی مواد درون سلول که میتواند بدون ضرر باشد یا باعث آسیب سلولی شود. این موادی که در حالت طبیعی در داخل سلول تجمع پیدا می کنند می توانند در درون سیتوپلاسم یا ارگانل ها مثل لیزوزوم یا در هسته سلول باشند و یا می توانند در همان سلولی که ساخته شده اند و یا در سلول های دیگر تجمع پیدا کنند.

➤ شایع ترین تغییری که در این زمینه داریم **Fatty changes** یا **steatosis** است. به هر گونه تجمع غیر طبیعی تری گلیسیرید ها در سلول های پارانشیمی **Fatty changes** یا تغییر چربی می گویند. تغییر چربی را بیشتر در کبد و در قلب و ماهیچه اسکلتی و کلیه رخ می دهد. علت مختلفی دارد و تحت تاثیر سموم مختلف و چاقی و سوء تغذیه پروتئین و سوء مصرف الکل و دیابت در ایجاد کبد چرب نقش دارد.



- ✓ کبد سالم رنگ قهوه ای دارد اما کبد چرب به رنگ زرد دیده می شود.
- ✓ در سیتوپلاسم تعدادی از سلول های نرمال چربی تجمع پیدا می کند به گونه ای که زرد رنگ شده و در بافت مشخص می شود.

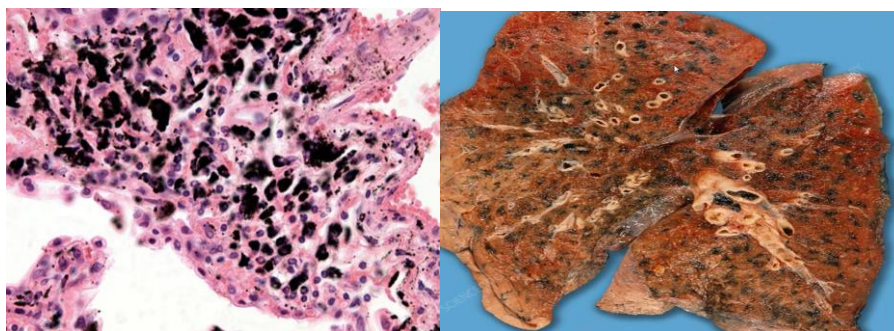
➤ **تجمع پروتئین ها** در سلول که شیوع کمتری از تجمع لیپیدی دارد؛ منشا پروتئین تجمع یافته در یک سلول می تواند خود سلول یا سلول دیگری باشد. برای مثال در پلاسماسل ها اگر ایمونوگلوبولین ها به میزان زیادی تولید شود می تواند در شبکه آندوپلاسمی این سلول ها تجمع پیدا می کند و ما آنها را در هیستوپاتولوژی به صورت تجمعات گرد صورتی می بینیم که به آنها **russel body** می گوئیم. ابتدا در سیتوپلاسم پلاسماسل ها است و وقتی مقدار آن زیاد شد می تواند وارد بافت شود و به صورت آزاد در بافت دیده شود.



➤ ماده دیگری که می تواند تجمع پیدا کند **گلیکوژن** است. هر گونه اشکال در سوخت و ساز و متابولیسم گلوکز یا گلیکوژن می تواند باعث رسوب بیش از حد گلیکوژن در سلول شود. این حالت را بیشتر در دیابت کنترل نشده داریم که تجمع گلیکوژن در سلول های کلیه، قلب و سلول های بتا پانکراس دیده می شود.

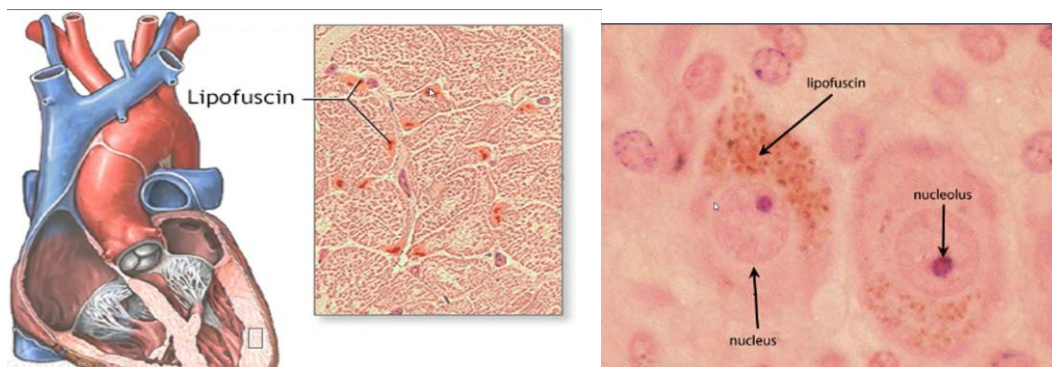
➤ مورد بعدی **پیگمان** است؛ رنگدانه ها می توانند به صورت اندوژن باشند یعنی داخلی باشند و توسط خود سلول تولید شوند یا می توانند از خارج بدن وارد سلول شوند.

▪ شایع ترین رنگدانه اگزوزنی که داریم کربن است که در آلاینده های هوا وجود دارد. زمانی که فرد آن را استنشاق می کند، وارد ریه شده و توسط ماکروفاژهای ریه فاگوسیتوز می شود و از طریق عروق لنفاوی وارد غدد لنفاوی تراکتوبرونشیال می شود. در نهایت باعث تیرگی بافت غده لنفاوی و پارانشیم ریه می شود که به این حالت آنتراکوزیس می گویند.

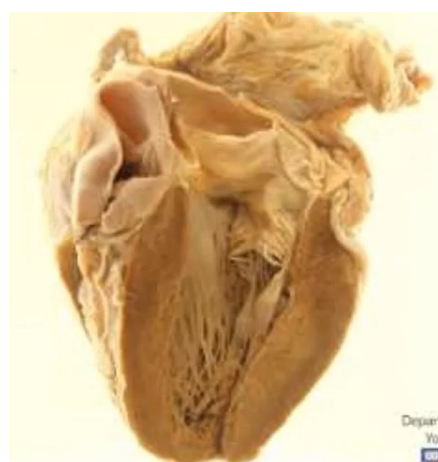


✓ بخش هایی که به رنگ تیره دیده می شوند تجمعات ماکروفاژهایی است که کربن را بلعیده و تجمع پیدا کرده اند.

- یکی از رنگدانه های اندوژن لیپوفوشین است که به آن رنگدانه فرسودگی گفته می شود. زیرا در اثر پیری در سلول ایجاد می شود. (wear and tear pigment) این رنگدانه نامحلول و زرد مایل به قهوه ای هستند و در سلول های پیر و یا دچار آتروفی دیده می شود که در قلب و کبد و مغز می توانند دیده شوند. لیپوفوشین مجموعه ای از لیپید و پروتئین است و زمانی ایجاد می شود که رادیکال های آزاد به لیپید های اشباع نشده چند ظرفیتی غشای درون سلولی می چسبند باعث پراکسیداسیون روی آنها می شوند و لیپوفوشین ایجاد می شوند. لیپوفوشین برای سلول مضر نیست ولی وجود آن در سلول نشان دهنده آسیب ناشی از رادیکال های آزاد هست.



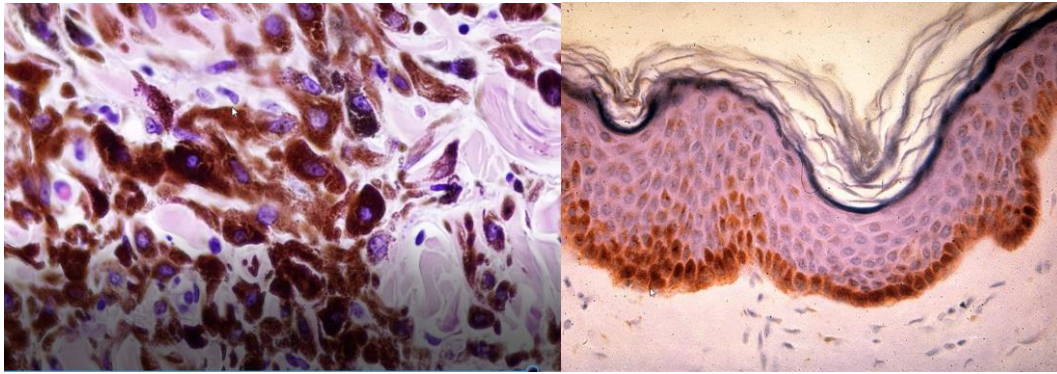
✓ در این تصاویر بافت قلب را میبینیم که در اطراف هسته تجمعات لیپوفوشین قابل مشاهده است.



✓ تجمع زیاد لیپوفوشین باعث تغییر در ظاهر بافت و سلول می شود که به آن آتروفی قهوه ای می گوئیم.

- رنگدانه اندوژن بعدي ملانين است که قهوه ای تا سیاه رنگ است و توسط ملانوسیت ها در اپیدرم پوست تولید می شوند و تحت تاثیر اشعه UV تولید می شود. ملانین در ملانوسیت تجمع نمی یابد و از طریق زوائد آنها به سلول های بازال اپیدرم یا ماکروفاژ های درم تزریق می شوند.

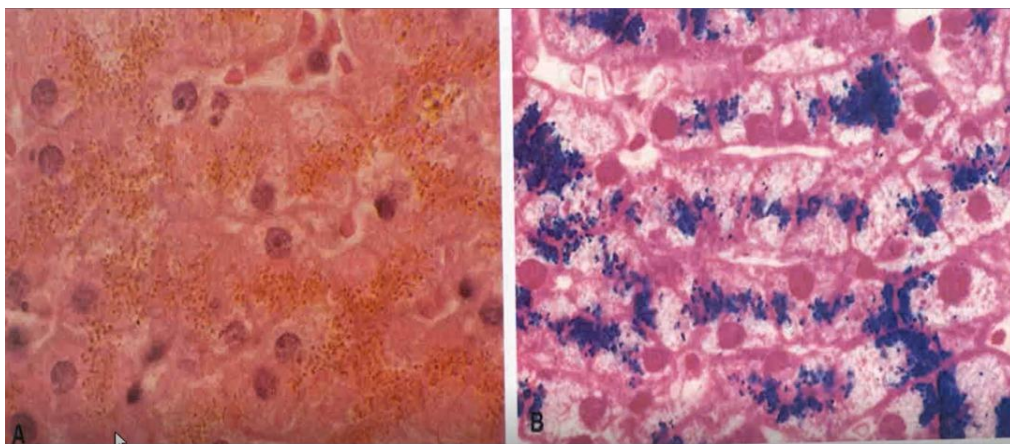




✓ در این تصویر پوشش اپیتلیالی پوست را می بینیم که تجمع ملانین ها مشاهده می شود.

■ رنگدانه اندوژن بعدی هموسیدرین است؛ رنگدانه مشتق از هموگلوبین است و رنگ آن زرد طلایی تا قهوه ای هست و زمانی که ما مقادیر زیادی از آهن را به صورت موضعی یا سیستمیک داشته باشیم در قسمت های مختلف تجمع پیدا می کند. آهن در حالت طبیعی در سلول ها همراه با یک پروتئینی به نام apoferritin هست و ferritin micelle را ایجاد می کنند.

رنگدانه هموسیدرین در واقع تجمع بزرگ همین میسل های فریتینی است که توسط میکروسکوپ نوری یا الکترونی دیده می شود. در لام های معمولی آهن را با رنگ آمیزی Prussian blue دیده می شود. در حالت عادی مقدار کمی از این رنگدانه را در ماکروفاژهای مغز استخوان و کبد و طحال داریم که محل تخریب RBC ها هستند اما اگر هموسیدرین خیلی زیاد تولید شود و در ارگان های مختلف رسوب پیدا کند باعث حالتی به نام hemosidrosis می شود و باعث تغییر رنگ قهوه ای بافت ها می شود.



✓ در شکل a رنگدانه طلایی و قهوه ای و در شکل b بافت را با رنگ آمیزی آبی پروس مشاهده می کنیم.



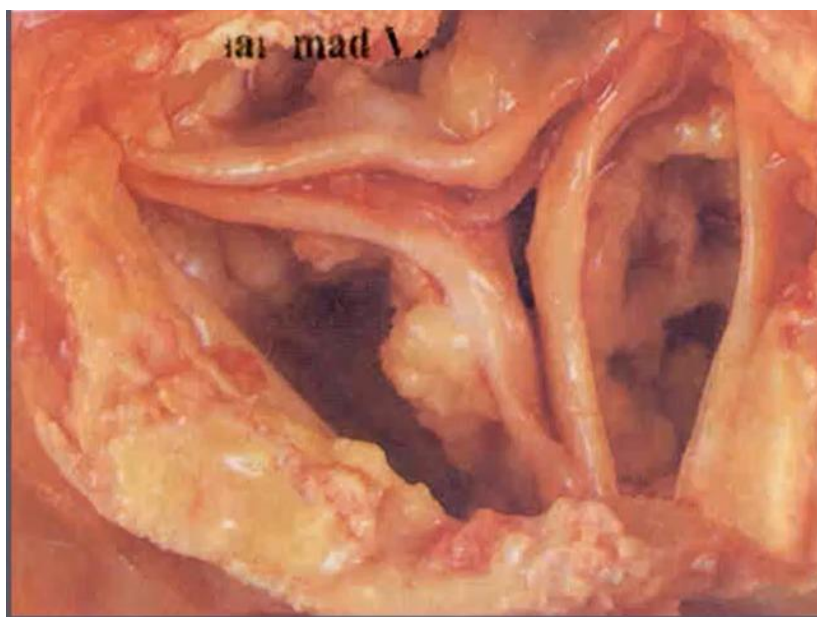
✓ در این شکل hemosiderosis را در پوست فرد مشاهده می کنیم.

:Pathologic calcification

هر نوع رسوب نمک کلسیم را کلسیفیکیشن می گوئیم که می تواند طبیعی باشد مثل ساخت استخوان و دندان اما ما درباره نوع پاتولوژیک آن صحبت می کنیم:

:dystrophic calcification .a

در این حالت رسوب نمک های کلسیم را در بافت های مرده، در حال مرگ و آسیب دیده داریم. سطح سرمی کلسیم در این حالت نرمال است و این افراد اختلالات سوخت و ساز کلسیم را ندارند اما در بافت های نکروتیک نمک کلسیم رسوب می کند که در ظاهر در gross به صورت گرانول های ریز سفید رنگ دیده می شود که در دریچه های قلبی آسیب دیده و پیر می بینیم. رسوب نمک کلسیم و سفت شدن بافت مانع عملکرد مناسب این دریچه ها می شوند.



:Metastatic calcification .b

این حالت ناشی از هایپر کلسمی و رسوب کلسیم در بافت های طبیعی است و در اینجا سطح سرمی کلسیم بالا است و رسوب در بافت های نرمال است نه آسیب دیده و تقریبا همیشه ثانویه به یک سری اختلالات در سوخت و ساز کلسیم است مثل افزایش هورمون پاراتیروئید.

در این حالت هایپر کلسمی می تواند آن را تشدید کند اما الزاما لازم نیست که فرد هایپر کلسمی داشته باشد.

Metastatic Calcification Hypercalcemia - Lung

