

Cellular Pathology

ผศ.พญ. จุลินทร สำราญ, พ.บ., ว.ว. (พยาธิวิทยากายวิภาค)
ภาควิชาพยาธิวิทยาและนิติเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วัตถุประสงค์ของการเรียน; นิสิตสามารถ

- ทบทวนความรู้เกี่ยวกับส่วนประกอบและหน้าที่ของเซลล์ และนำมาประยุกต์ในการเรียน
- อธิบายสาเหตุ กลไกการเกิด และ การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง และหน้าที่ การดำเนินโรค อันเนื่องจาก การบาดเจ็บและการตายของ เซลล์และเนื้อเยื่อในรูปแบบต่างๆ
- ประยุกต์ใช้ความรู้กับตัวอย่างผู้ป่วยทางคลินิก ในการวินิจฉัยรักษา ส่งเสริมสุขภาพและป้องกันโรคได้

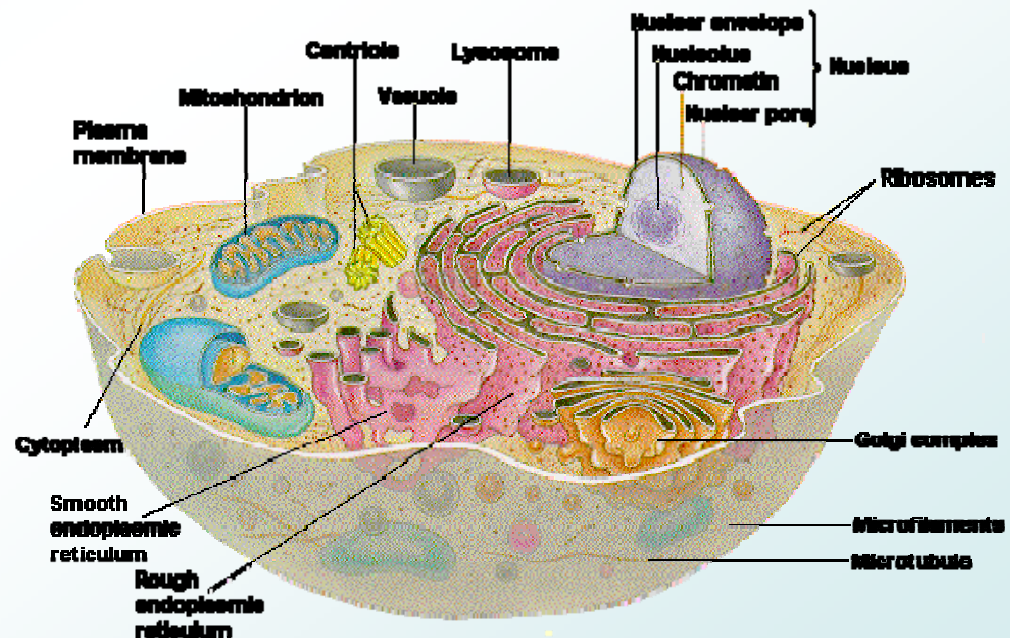
เนื้อหา

- คำจำกัดความของ “การบาดเจ็บของเซลล์” (Definition of cell injury)
- สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of cell injury)
- การปรับตัวของเซลล์ (Cellular adaptations of growth and differentiation)
- การสะสมของสารภายในเซลล์
- การตายของเซลล์แบบ Necrosis และ แบบ Apoptosis
- การสะสมของแคลเซียมในและนอกเซลล์ (Pathology of Calcification)

ส่วนประกอบของเซลล์

แบ่งเป็น 3 ส่วนหลัก คือ

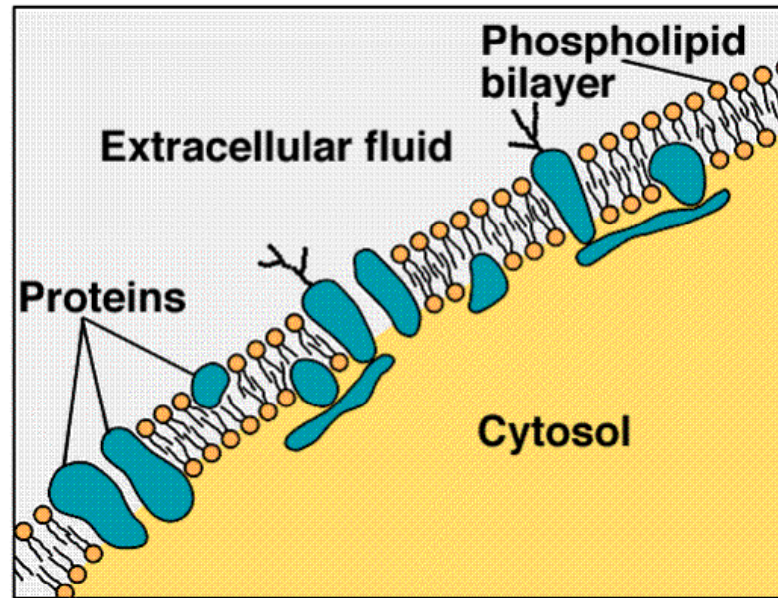
- เยื่อหุ้มเซลล์ – Cell or Plasma membrane
- นิวเคลียส - Nucleus
- องค์ประกอบใน Cytoplasm – Cytoplasmic organelles



เยื่อหุ้มเซลล์ – Cell or Plasma membrane

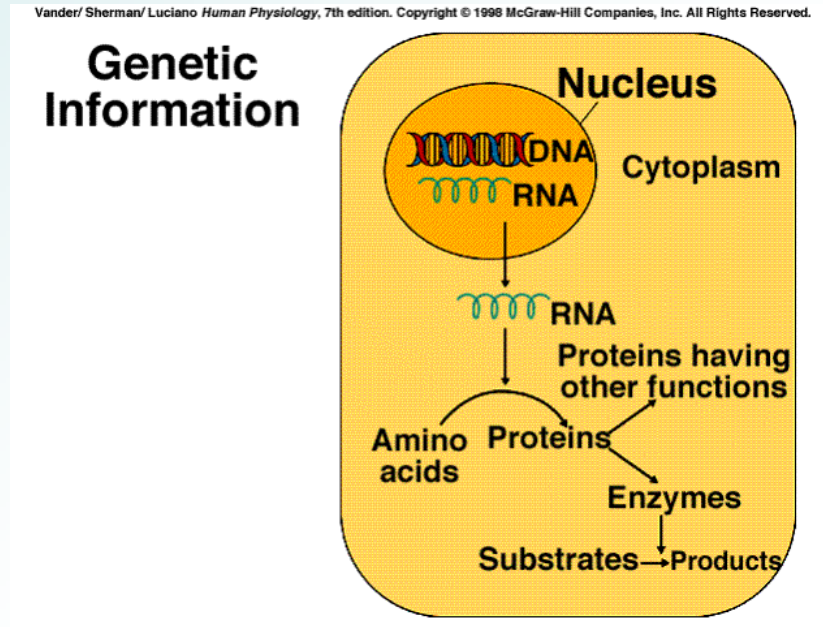
Vander/ Sherman/ Luciano Human Physiology, 7th edition. Copyright © 1998 McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Proteins and Lipids in a Membrane



- ทำหน้าที่ช่วยให้เซลล์คงรูปร่าง กำหนดการผ่านเข้าออกของสารต่างๆ เพื่อควบคุมการผ่านเข้าออกของสารต่างๆ และ ควบคุมระดับความเข้มข้นที่เหมาะสมของสารภายในเซลล์
- ทำหน้าที่สื่อสารหรือปฏิสัมพันธ์กับเซลล์อื่นๆ (cell-cell interaction)

นิวเคลียส - Nucleus



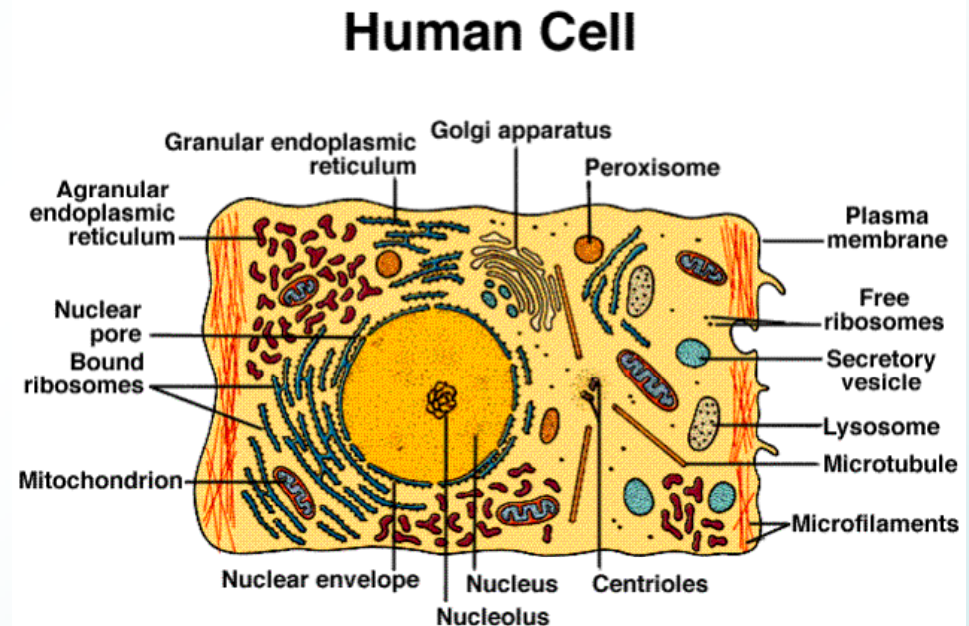
- หน้าที่หลักในการแบ่งเซลล์ ถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรม และ ควบคุมการทำงานของเซลล์โดยการสร้างโปรตีน รวมทั้งเอนไซม์มาควบคุมการทำงานต่างๆ

องค์ประกอบใน Cytoplasm

“Cytoplasmic organelles”

- Endoplasmic reticulum
- Golgi apparatus
- Ribosomes
- Mitochondria
- Lysosome และ peroxisome
- Centrosome และ Centrioles

Vander/ Sherman/ Luciano *Human Physiology*, 7th edition. Copyright © 1998 McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

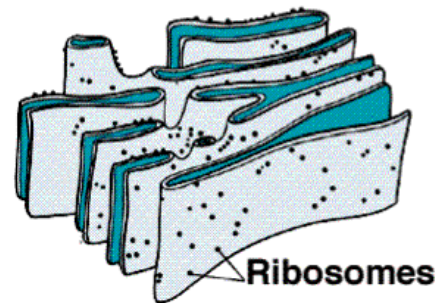


- Endoplasmic reticulum (ER)
 - Smooth or agranular ER: ทำหน้าที่สร้างสารที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบ เช่น lipoprotein or hormone บางชนิด
 - Rough or granular ER: จับกับ ribosome สร้างโปรตีน แล้วส่งต่อไปยัง Golgi apparatus

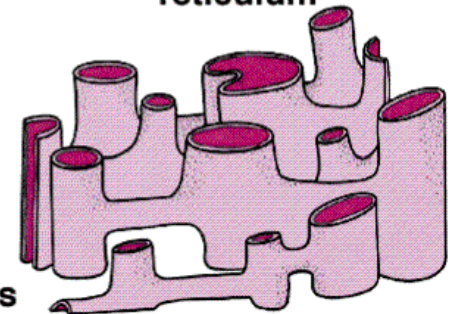
Vander/ Sherman/ Luciano Human Physiology, 7th edition. Copyright © 1998 McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Endoplasmic Reticulum

Granular endoplasmic reticulum



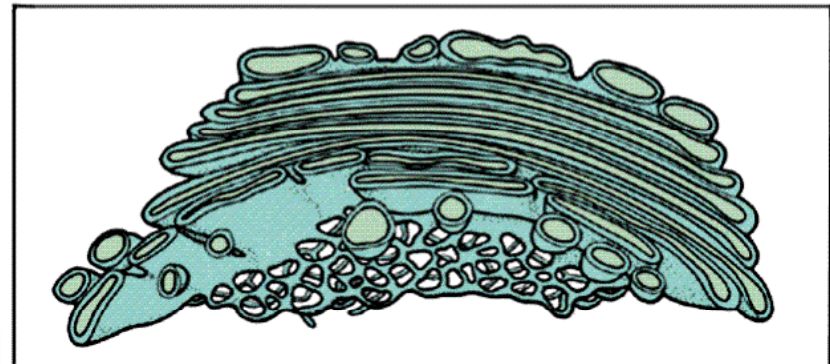
Agranular endoplasmic reticulum



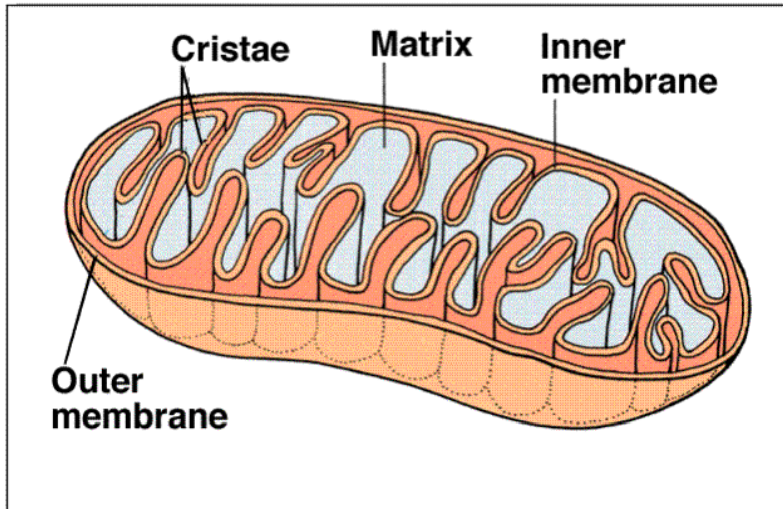
- Golgi apparatus
 - ทำหน้าที่ packaging สารที่รับมาจาก ER เตรียมส่งออกในรูป vesicle – Secretory vesicle
- Ribosomes
 - เป็นอนุภาคของ RNA สร้างจาก nucleus และทำหน้าที่สร้างโปรตีน

Vander/ Sherman/ Luciano Human Physiology, 7th edition. Copyright © 1998 McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Golgi Apparatus



Mitochondrion



Mitochondria:

- ทำหน้าที่สร้างพลังงาน ATP ให้กับเซลล์

Lysosome และ peroxisome

- ลักษณะเป็นถุงบรรจุเอนไซม์ เช่น hydrolytic enzyme ใน lysosome และ peroxidase ใน peroxisome ใช้ย่อยสลายภายในเซลล์และสามารถย่อยตัวเองในบางสถานการณ์

Centrosome และ Centrioles

- โครงสร้างรูปทรงกระบอก อยู่ใกล้ nucleus ทำหน้าที่ในการแบ่งเซลล์

หน้าที่ของเซลล์

หน้าที่ของเซลล์ขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ ซึ่งถูกกำหนดโดยยีน ดังนั้นเซลล์ชนิดต่างกัน อาจจะทำหน้าที่แตกต่างกัน แต่หน้าที่หลักๆ คือ

1. สร้างสารและพลังงานเพื่อการดำรงชีวิต
2. ควบคุมสมดุลชีวเคมีภายในเซลล์ เพื่อให้ภาวะภายในเซลล์นั้นเหมาะสม
3. ขับของเสียออกจากเซลล์
4. การสร้างเซลล์เพิ่มเพื่อชดเชยเซลล์ที่หายหรือตายไป

การบาดเจ็บของเซลล์ (Definition of cell injury)

- เซลล์เป็นหน่วยเล็กที่สุดของร่างกายประกอบด้วย *Organelles* และ เอนไซม์ หลากหลายชนิด ร่วมกันทำหน้าที่ต่างๆ เพื่อความคงอยู่และทำหน้าที่ได้อย่างปกติ ที่เรียกว่า Normal Homeostasis และ การที่เซลล์จะคงอยู่อย่างปกติสุขได้นั้นยังขึ้นกับปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม การได้รับสารอาหารที่จำเป็นอย่างพอเพียง และการกำจัดของเสียภายในเซลล์อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นต้น

Internal factors



Genetic programs

External factors

Metabolic substrates

Neighboring cells

Environment

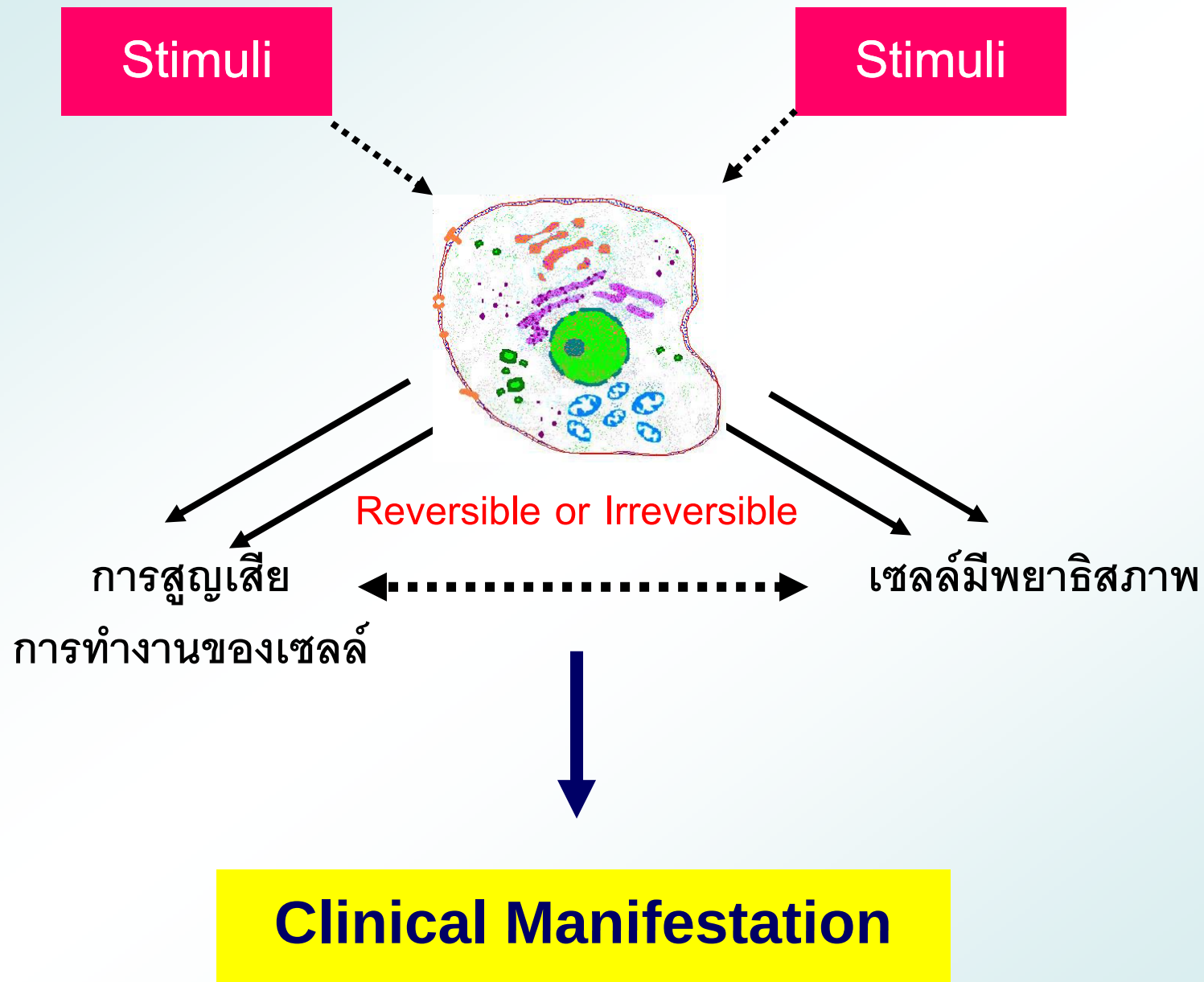
สร้างสารและ
พลังงานเพื่อการดำรงชีวิต

การสร้างเซลล์เพิ่มเพื่อชดเชย
หรือ ซ่อมแซมเซลล์

Normal Homeostasis

ควบคุมสมดุลชีวเคมีภายในเซลล์

ขับของเสียออกจากเซลล์



- เมื่อเซลล์สัมผัสกับ *Stimuli* จนเกิดการบาดเจ็บนั้น การตอบสนองของเซลล์ (*Cellular response*) ที่เกิดขึ้นมีหลายรูปแบบ ขึ้นอยู่กับ ชนิดของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นหรือรบกวน ชนิดและความรุนแรงของ *Stimuli* และระยะเวลาที่สัมผัสกับ *Stimuli* เช่น กรณีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยง ไม่เกิน 10 – 15 นาที กล้ามเนื้อหัวใจก็จะบาดเจ็บไม่มาก สามารถปรับสู่สภาพปกติได้ แต่ถ้านานกว่า 1 ชั่วโมง ผลที่เกิดขึ้นตามมาก็คือ กล้ามเนื้อหัวใจตาย เป็นต้น

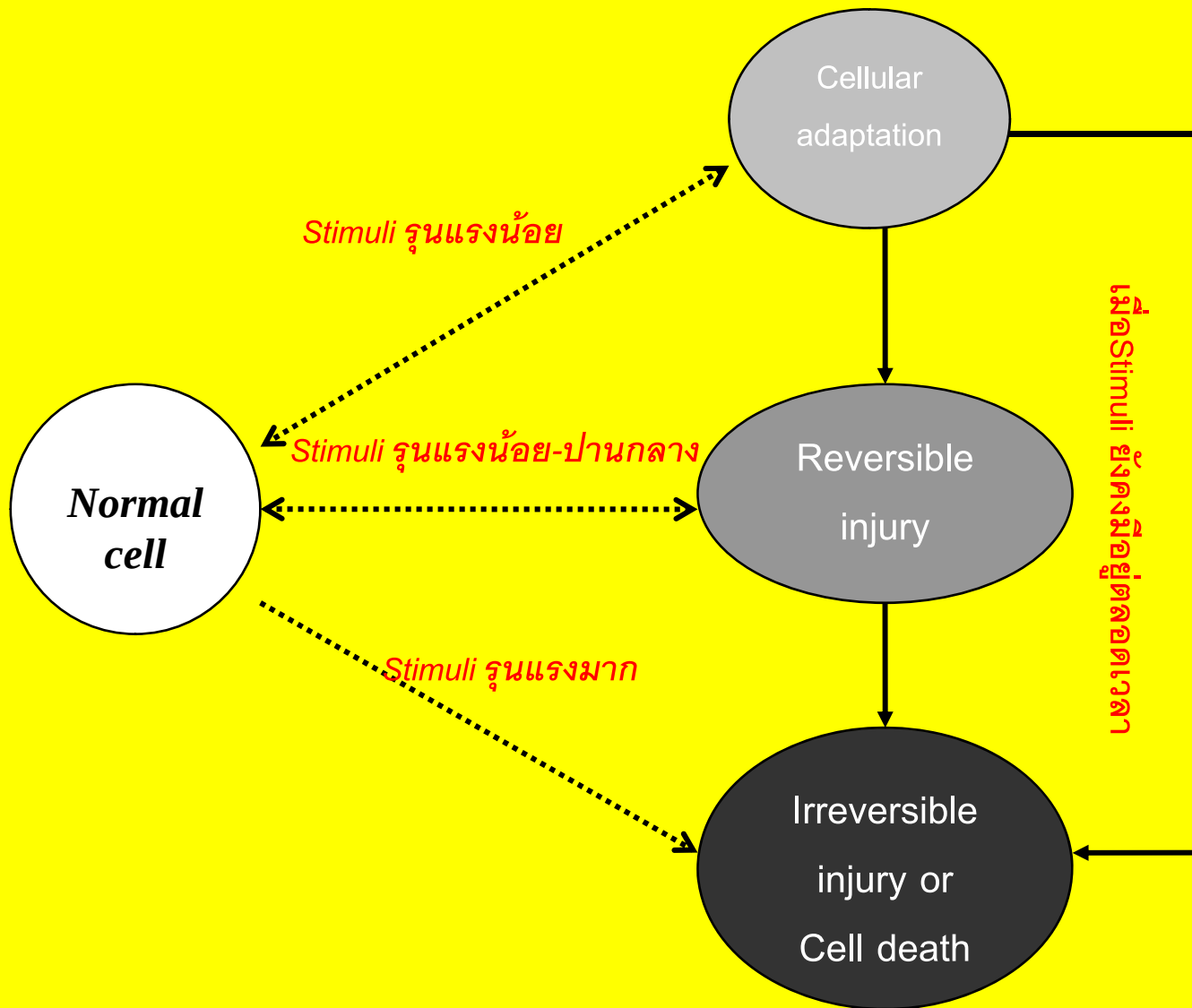
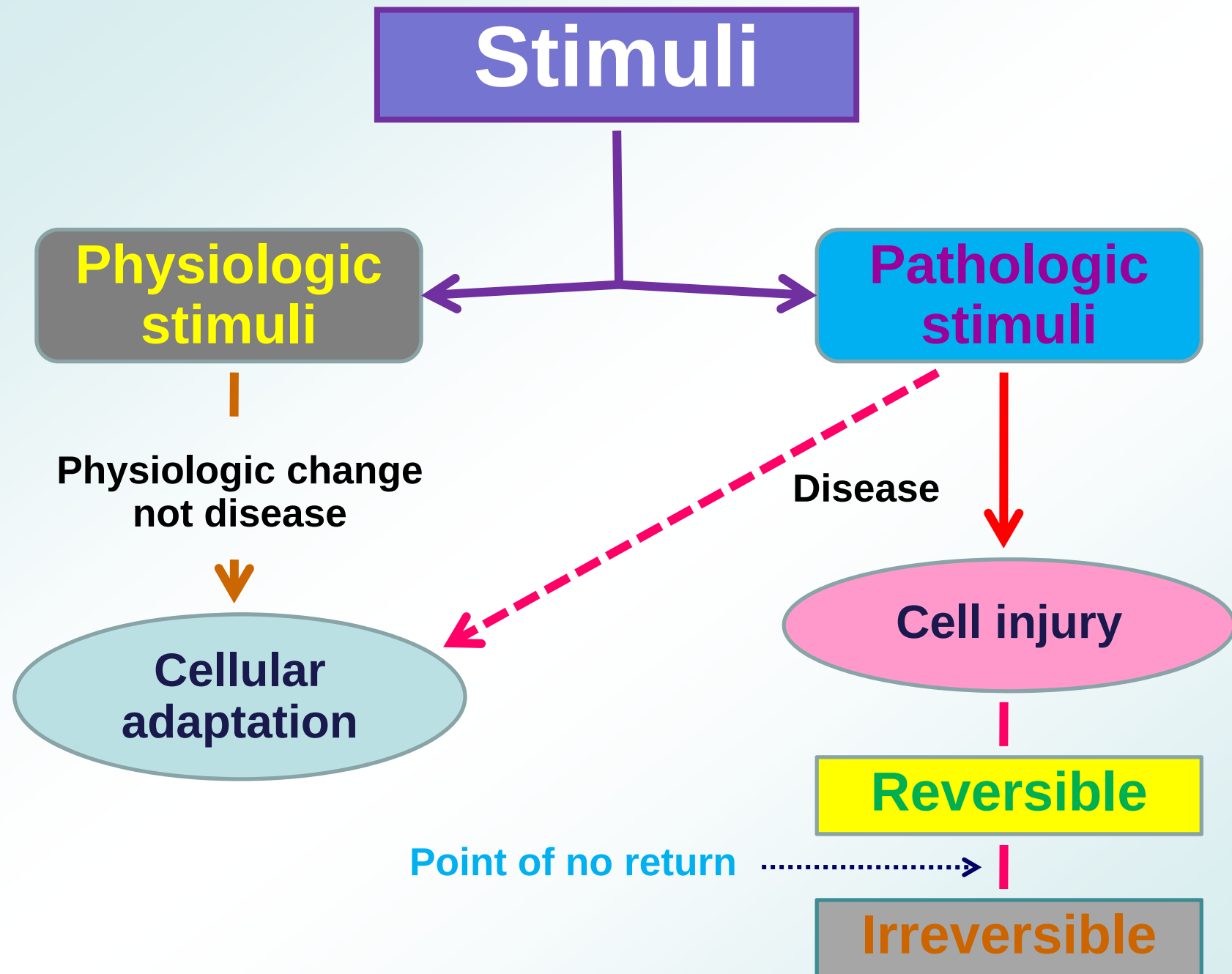


Diagram 1 การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เมื่อสัมผัสกับสิ่งกระตุ้น



สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of cell injury)

1. การขาดออกซิเจน (Oxygen Deprivation)

- ภาวะร่างกายขาดออกซิเจน เรียกว่า Hypoxemia - เกิดเนื่องจากความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ ภาวะโลหิตจาง หรือ ภาวะ Carbon monoxide poisoning ทำให้ร่างกายขาดออกซิเจน
- ส่วนภาวะร่างกายขาดเลือดไปเลี้ยง ที่เรียกว่า Ischemia ทำให้เซลล์บาดเจ็บรุนแรงกว่า Hypoxemia เนื่องจากร่างกายจะขาดทั้งออกซิเจน และขาดสารอาหารสำคัญโดยเฉพาะ Glucose ซึ่งมาพร้อมกับกระแสเลือด นอกจากนั้นยังทำให้ของเสียคั่งในร่างกาย ส่วนที่ขาดเลือดไปเลี้ยงอีกด้วย

สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of cell injury)

2. สิ่งกระตุ้นทางกายภาพ (Physical Agents)

สิ่งกระตุ้นทางกายภาพ อันได้แก่ การบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ ความร้อน - ความเย็นจัด การเปลี่ยนแปลงของบรรยากาศ รังสี และกระแสไฟฟ้า เป็นต้น

3. สารเคมีและยา (Chemical Agents and Drugs)

ชนิดของสารเคมีที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายได้นั้นมีมากมายหลายชนิด แม้กระทั่ง Glucose เกลือ และ ออกซิเจน ถ้ามีความเข้มข้นสูง ๆ ก็ทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายได้

สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of cell injury)

4. เชื้อก่อโรค (Infectious Agents)

เชื้อที่สามารถก่อโรคได้มีมากมายหลายชนิด มีตั้งแต่ ขนาดเล็กมากไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น เชื้อไวรัส จนกระทั่งสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เช่น พยาธิตัวดีด หรือ Large tapeworm นอกจากนี้ยังมีเชื้อที่มีขนาดอยู่ระหว่างเชื้อทั้งสอง คือ เชื้อ Rickettsiae เชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และหนอนพยาธิ

สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of cell injury)

5. ปฏิกริยาทางภูมิคุ้มกันภายในร่างกาย

(Immunologic Reactions)

ภูมิคุ้มกันของร่างกายมีหน้าที่ต่อต้านและทำลายสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย บางครั้งปฏิกริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายนอกจากจะทำลายสิ่งแปลกปลอมแล้ว มีผลทำให้เกิดการบาดเจ็บและตายของเซลล์ได้เช่นกัน นอกจากนั้นปฏิกริยาภูมิคุ้มกันชนิด Anaphylactic reaction ต่อสิ่งแปลกปลอมหรือยาโรค และ ภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ต่อต้านเซลล์หรือเนื้อเยื่อร่างกายตนเอง (Autoimmune reaction) ก็ทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายเช่นกัน

สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of cell injury)

6. ความผิดปกติทางพันธุกรรม

(Genetic Derangements)

ถ้ามีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่รุนแรงมาก ทำให้พิการตั้งแต่กำเนิด เช่น Congenital malformations associated with Down syndrome หรือ มีความผิดปกติทางพันธุกรรมบางส่วนหรือเฉพาะบางยีน ก็ทำให้เกิดโรคบางอย่าง เช่น Hemoglobin S in sickle cell anemia และ Inborn errors of metabolism ทำให้ร่างกายขาดเอนไซม์บางอย่าง เป็นผลให้มีเมตาบอไลซึมที่ผิดปกติไป

สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of cell injury)

7. ความผิดปกติของสารอาหาร (Nutritional Imbalances)

ความผิดปกติของสารอาหาร มีทั้งการขาดสารอาหารบางอย่างทำให้เซลล์บาดเจ็บและตาย เช่น การขาดโปรตีนและแคลอรี (Protein-calorie deficiencies) และ การขาดวิตามินเกลือแร่บางชนิด นอกจากนี้ ภาวะที่สารอาหารบางอย่างเกินความจำเป็นก็เป็นสาเหตุที่สำคัญในปัจจุบัน เช่น ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (Hypercholesterolemia) ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดแข็ง (Arteriosclerosis) และโรคอ้วน เป็นต้น

กลไกการบาดเจ็บของเซลล์

4 กลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์

1. การสร้างพลังงาน ATP ของเซลล์ไม่เพียงพอ (Impaired Energy Production)
2. ความผิดปกติเกิดขึ้นกับโครงสร้างและหน้าที่ (Integrity) ของ Cell membrane (Impaired Cell Membrane Function)
3. ความผิดปกติของสารพันธุกรรม หรือ Gene (Genetic Alteration)
4. เมตาบอลิซึมผิดปกติ (Metabolic Derangements)

การสร้างพลังงาน ATP ของเซลล์ไม่เพียงพอ (Impaired Energy Production)

- ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือ Hypoglycemia
- Hypoxia; การขาดออกซิเจนของเซลล์
- Enzyme Inhibition; กรณีของ Cyanide poisoning ซึ่ง ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome oxidase ทำให้ร่างกายขาด ATP อย่างเฉียบพลัน
- Uncoupling of Oxidative Phosphorylation; ในภาวะที่มีการบาดเจ็บแล้วทำให้ Mitochondria swelling จะทำให้มีการแยกตัวระหว่าง Oxidation และ Phosphorylation ซึ่งอยู่ใน Mitochondria ทำให้ร่างกายขาด ATP ตามมา

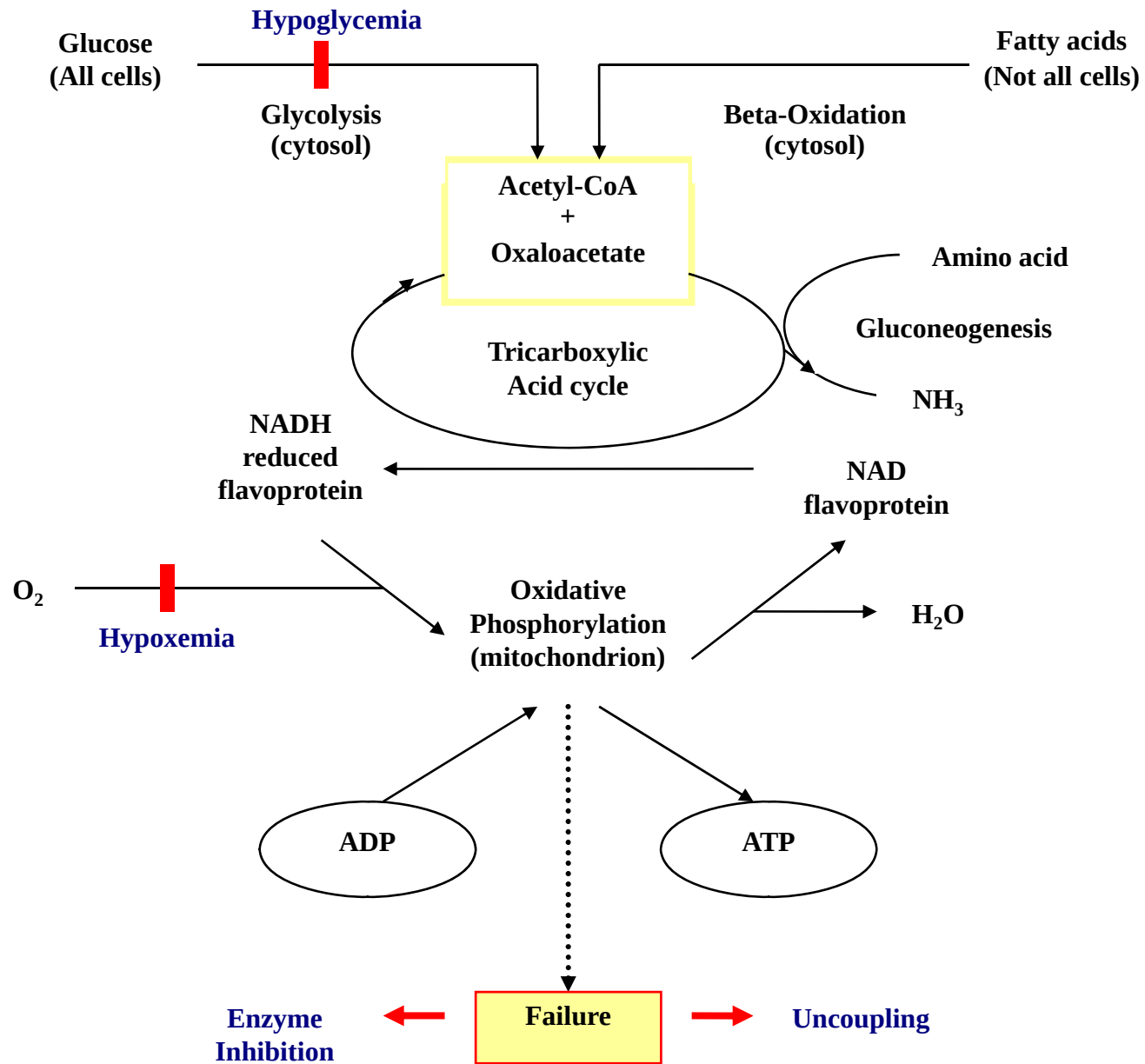


Diagram 2 การสร้างพลังงานในระดับเซลล์

เซลล์ใดในร่างกายที่ไวต่อการขาด ATP มากที่สุด ?

เซลล์สมอง ?

เซลล์
กล้ามเนื้อลาย?

เซลล์ที่มี high metabolic rate เกี่ยวข้องกับ
ความไวต่อการขาดพลังงานอย่างไร ?

เซลล์สร้างพลังงานโดยไม่ใช้ออกซิเจน – Anaerobic metabolism

เซลล์ขาดพลังงาน ATP

pH ต่ำลง

เพิ่มของเสียและ lactic acid ในเซลล์

Lysosome แตกและทำให้เอนไซม์ทำลายเซลล์เอง

การควบคุมการเข้า-ออกของ cell membrane ผิดปกติ

น้ำ และ Na^+

การคั่งของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในเซลล์



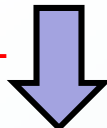
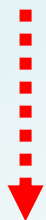
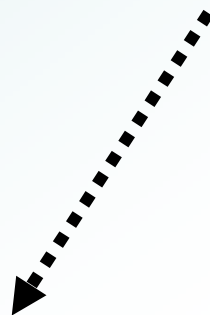
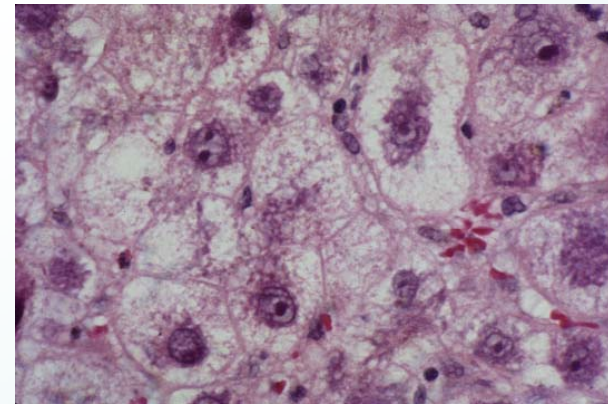
เซลล์ และ organelles บวม

Membrane damage

Ca^{2+}

Ribosome หลุดจาก rER ทำให้สร้างโปรตีนไม่ได้

Mitochondria บวมและสร้าง ATP ไม่ได้



การทำหน้าที่ของ cell membrane เสียไป

(Impaired Cell Membrane Function)

- Cell membrane ถูกทำลายโดย Free Radicals หรือ อนุมูลอิสระ เป็นโมเลกุลที่ไม่คงตัว (Unstable Particle) สามารถทำปฏิกิริยาเคมีกับโมเลกุลข้างเคียงแล้วทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ได้
- Cell membrane ถูกทำลายโดย Activate complement ทั้งนี้เกิดจากการที่ Free Radicals กระตุ้น สารประกอบ Complement ในน้ำเลือด ทำให้มีการสร้าง C5b, C6, C7, C8 และ C9 ที่จะทำปฏิกิริยากับ Cell membrane คล้ายกับเอนไซม์ Phospholipase ทำให้ Cell membrane เสียหาย



Generation of free radical

By

- Xanthine oxidase in hypoxic tissue
- Neutrophils
- Oxygen therapy
- Drugs/toxins
- Irradiation etc.

Free radical scavenger

- Antioxidants - vitamin E
- Glutathione peroxidase
- Superoxide dismutase
- Catalase

Free
radical



Reactive oxygen metabolites

Peroxidation of lipids

Membrane damage

Thiol-containing protein damage

Ion pump damage

DNA damage

Impaired protein synthesis

Mitochondria damage

Calcium influx into cell

- Membrane lysis by Enzymes;
 - กรณีผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ จะพบมีการรั่วของเอนไซม์ภายในท่อของตับอ่อน ทำให้เอนไซม์ Lipase ไหลออกมาทำลาย Cell membrane ของเซลล์ไขมันรอบๆตับอ่อน แล้วเกิดการตายของเซลล์ไขมันนั้น เรียกว่า Enzymatic fat necrosis
 - กรณีติดเชื้อ Clostridium perfringens ซึ่งเชื้อชนิดดังกล่าวนี้สร้างเอนไซม์ทำลาย Cell membrane ทำให้เซลล์ตาย
- Membrane lysis by Physical and Chemical Agents; ความร้อนจัด หรือ เย็นจัด และ สารเคมีบางชนิดสามารถทำลาย Cell membrane ได้โดยตรง

- Membrane lysis by Viruses; เชื้อไวรัสสามารถทำลายเซลล์ได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม
 - เชื้อไวรัสบางชนิดสามารถแทรกผ่าน Cell membrane เข้าสู่เซลล์โดยตรง และในขณะเดียวกันก็จะทำลาย Cell membrane ในบริเวณนั้นทำให้เซลล์บวมและตายได้
 - การทำลายเซลล์ทางอ้อมโดยเชื้อไวรัส เช่น เมื่อเซลล์ติดเชื้อไวรัสตัวอีกเสบปี เชื้อไวรัสดังกล่าวจะทำให้เซลล์สร้างโปรตีนของเชื้อไวรัสและภูมิคุ้มกันของร่างกายจะถูกกระตุ้น ผลคือเซลล์อีกเสบปีจะทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสนั่นเอง

Cell Membrane ผิดปกติ

โครงสร้างผิดปกติ

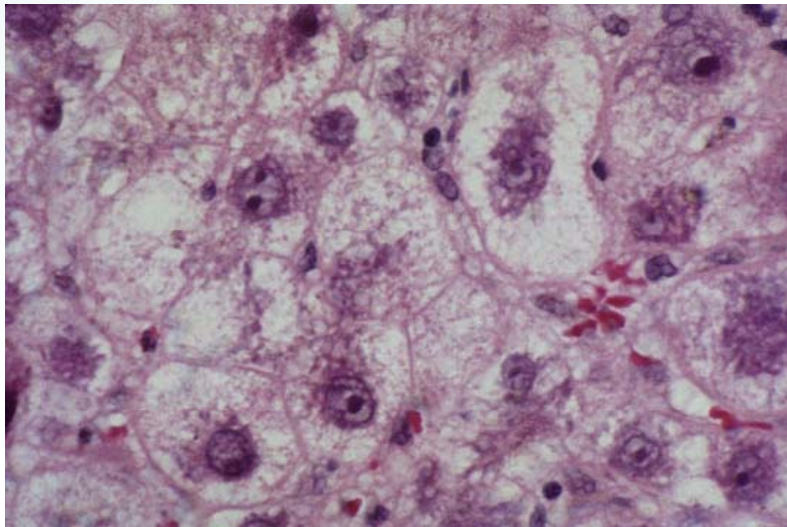
หน้าที่ผิดปกติ

การรั่วของสารน้ำและ
อิเล็กโทรไลต์ในเซลล์

เซลล์บวมเจ็บ

ขึ้นกับขนาดของความผิดปกติ
และ สามารถซ่อมได้หรือไม่

เซลล์ตาย

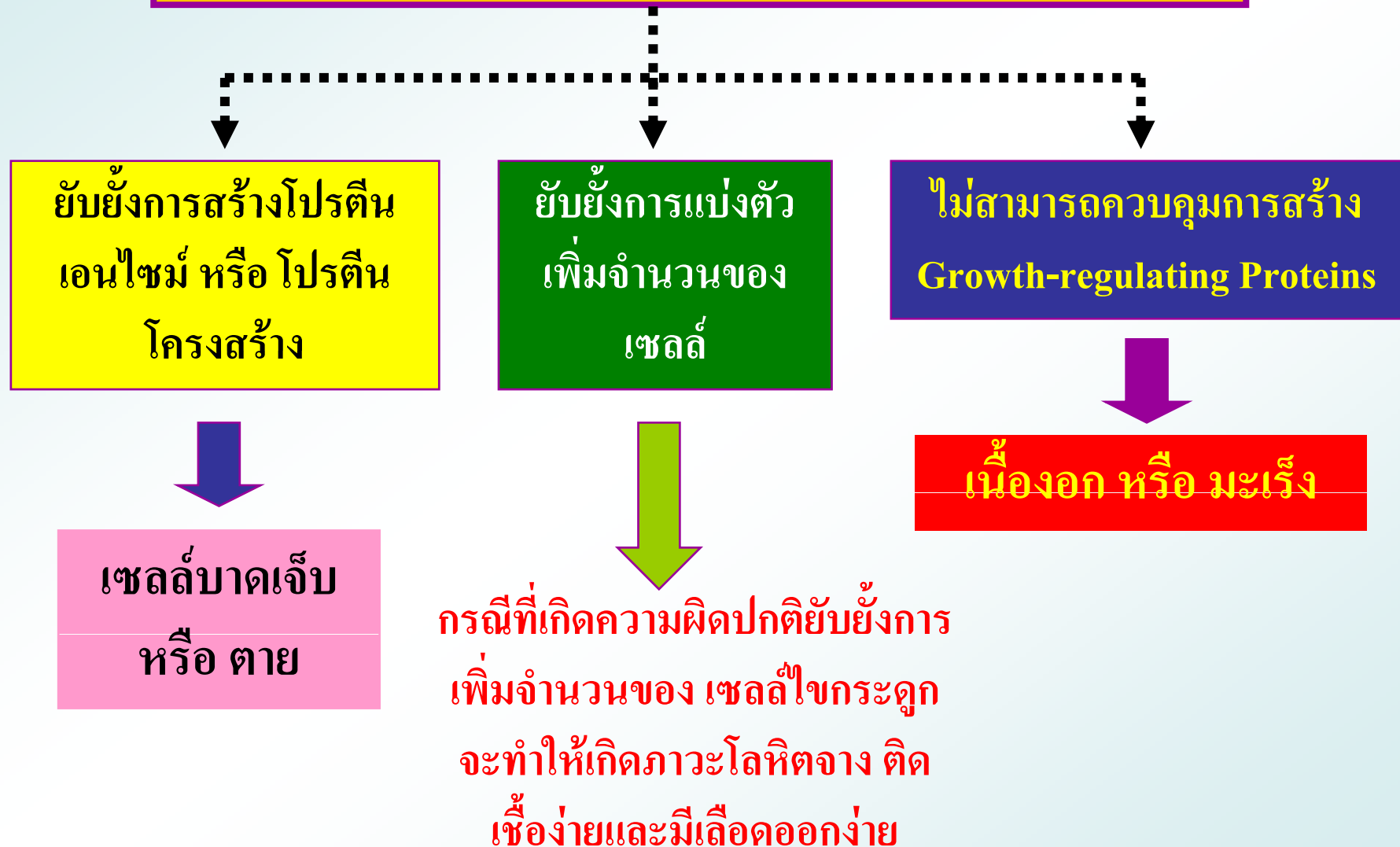


การสะสมของเม็ดสี *Lipofuscin* ใน
เซลล์ที่เคยบวมเจ็บและมีการ
ซ่อมแซม *cell membrane*

ความผิดปกติของสารพันธุกรรม

- **Inherited genetic abnormalities** - ความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่เกิดขึ้น โดยได้รับการถ่ายทอดมาจากพ่อแม่
- **Acquired genetic abnormalities** ความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่เกิดขึ้นเองในภายหลัง เช่น Genetic mutation กับ การเกิดมะเร็ง หรือ เนื้องอก และเป็นที่ทราบกันดีว่า มีปัจจัยแวดล้อมหลายอย่างที่สามารถทำให้มีการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม รวมทั้ง การติดเชื้อไวรัสบางชนิด รังสี สารเคมีและยาบางอย่าง เป็นต้น

ความผิดปกติของสารพันธุกรรม



เมตาบอลิซึมผิดปกติ (Metabolic Derangements)

- **Exogenous Toxic Agents**

ได้แก่ alcohol, drugs, heavy metals and infectious agents เป็นต้น ทำให้เซลล์บาดเจ็บหรือตายได้ โดยการขัดขวางปฏิกิริยาทางเคมีต่างๆ ของเซลล์ ถ้าการขัดขวางรุนแรงไม่มากเซลล์อาจจะแค่บาดเจ็บ แต่กรณีที่รุนแรงมากเซลล์อาจจะตายได้

- **Endogenous Toxic Agents**

ได้แก่ สารประกอบจำพวกไขมัน และ แร่ธาตุต่างๆ เป็นต้น การสะสมของสารเหล่านี้อาจจะทำให้เซลล์บาดเจ็บหรือตายได้ ขึ้นกับความรุนแรง

เมตาบอลิซึมผิดปกติ

รุนแรงมาก

เซลล์ตาย

รุนแรงไม่มาก

เซลล์บาดเจ็บ

Subcellular alterations

การสะสมของสารภายในเซลล์
Intracellular accumulation

Hereditary lysosomal storage disorders
Drug – induced lysosomal diseases
etc

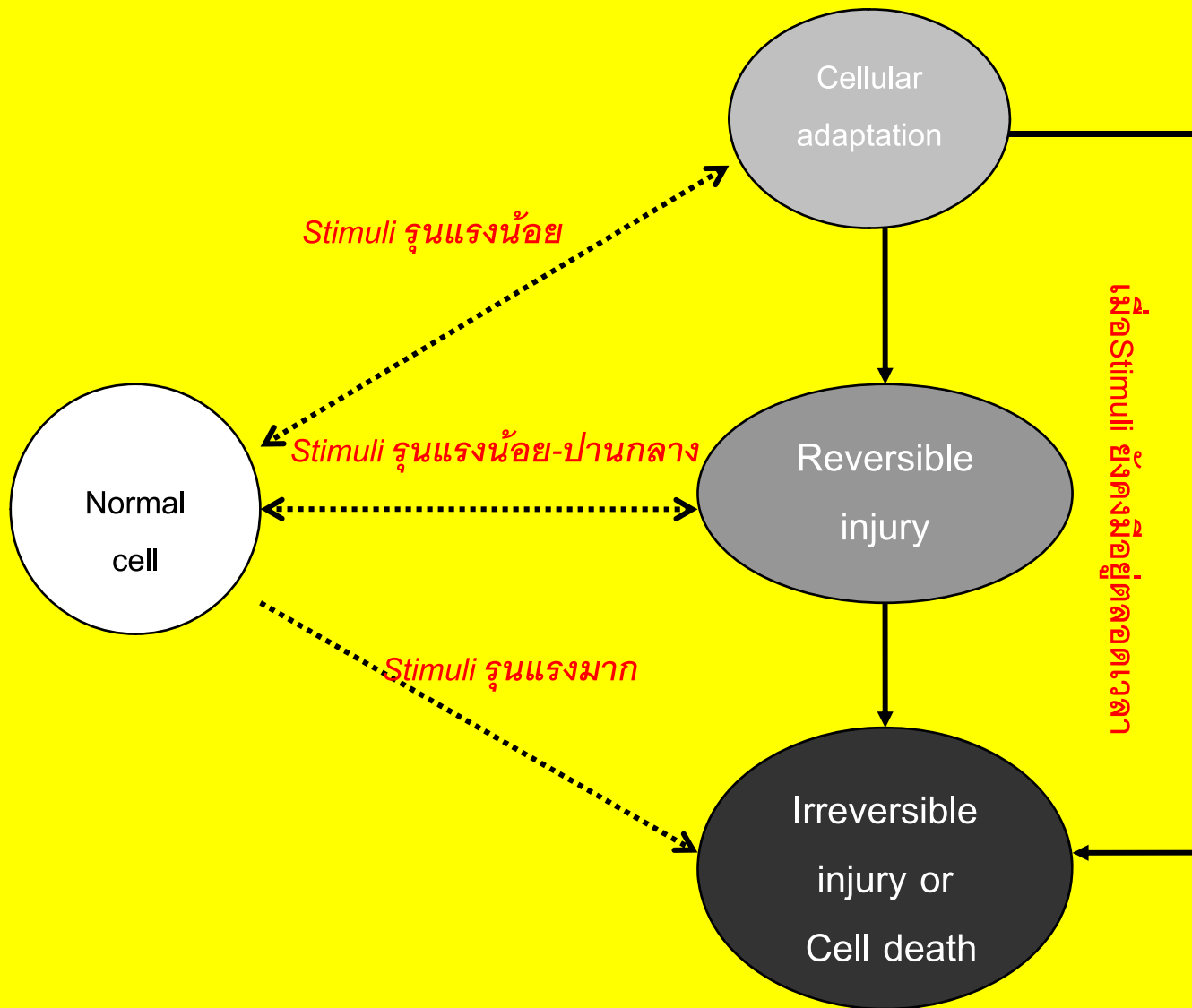


Diagram 1 การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เมื่อสัมผัสกับสิ่งกระตุ้น

การปรับตัวของเซลล์ (Cellular adaptations)

Increased functional demand

**Increased numbers of cells
“Hyperplasia”**

**Increased cell size
“Hypertrophy”**

Decreased functional demand

**Decreased numbers of cells
“Involution” - physiologic**

**Decreased cell size
“Atrophy”**

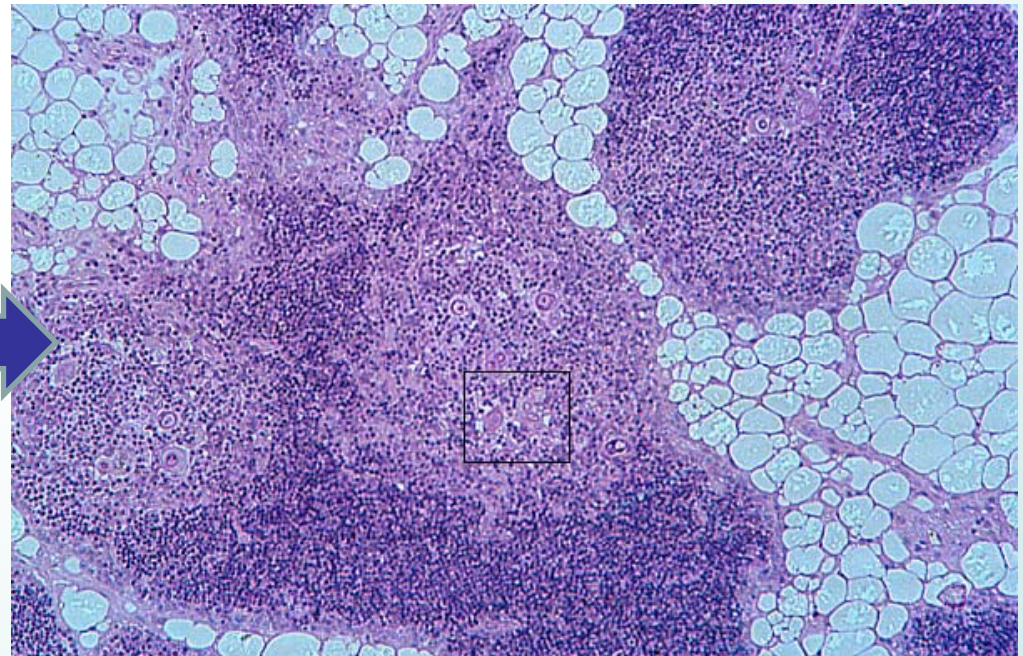
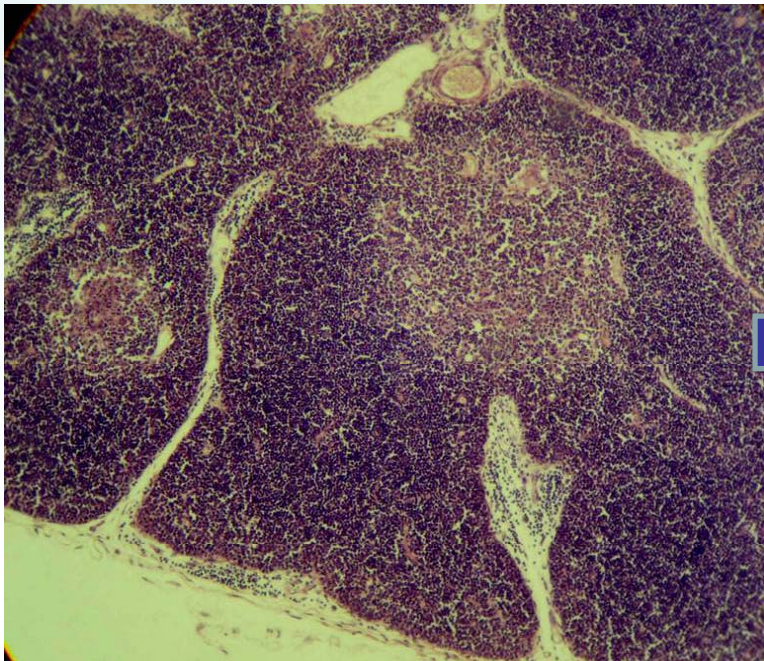
**Alteration of
cell morphology**

**Change from one to other
mature cell type
“Metaplasia”**

Involution – decreased cell numbers

โดยมากจะเป็น Physiologic process มากกว่า Pathologic process

- **Thymus gland involution** เมื่ออายุมากขึ้น
- **Myometrium involution** หลังคลอดบุตร (Postpartum)



Atrophy – decreased cell size

- **Physiologic atrophy**
 - การลดขนาดลงของ testis ในคนสูงอายุทั้งหมด hormone เพศ
- **Pathologic atrophy**
 - **Disuse atrophy** กรณีที่ผู้ป่วยเข้าเฝือกนานๆ กล้ามเนื้อลายบริเวณดังกล่าวจะมีขนาดเล็กลงหรือลีบ
 - **Ischemic atrophy** กรณีที่อวัยวะหรือเนื้อเยื่อดังกล่าวขาดเลือดไปเลี้ยงซ้ำๆ
 - **Denervation atrophy** กรณีที่มีการบาดเจ็บหรือฉีกขาดของเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลาย ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อลายเฉพาะที่ถูกเลี้ยงโดย **nerve fiber** ดังกล่าวมีขนาดเล็กลง

Hypertrophy-Increased cell size

- **Physiologic hypertrophy** เช่น กรณีคนทำงานหนัก กล้ามเนื้อลายจะโตใหญ่ขึ้นเพื่อ หลีกเลี่ยงการบาดเจ็บจากงานหนัก หรือ กรณีนักเพาะกาย
- **Pathologic hypertrophy**
 - ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายต้องทำงานหนักเพื่อออกแรงสูบฉีดโลหิตเข้าสู่ *Aorta* ที่มีแรงดันเลือดสูง ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโตขึ้นและหนาขึ้น เป็นต้น หรือ กรณีผู้ป่วยที่มี Aortic valve stenosis กล้ามเนื้อ left ventricle ต้องออกแรงเพิ่มในการสูบฉีดเลือดไปเลี้ยง



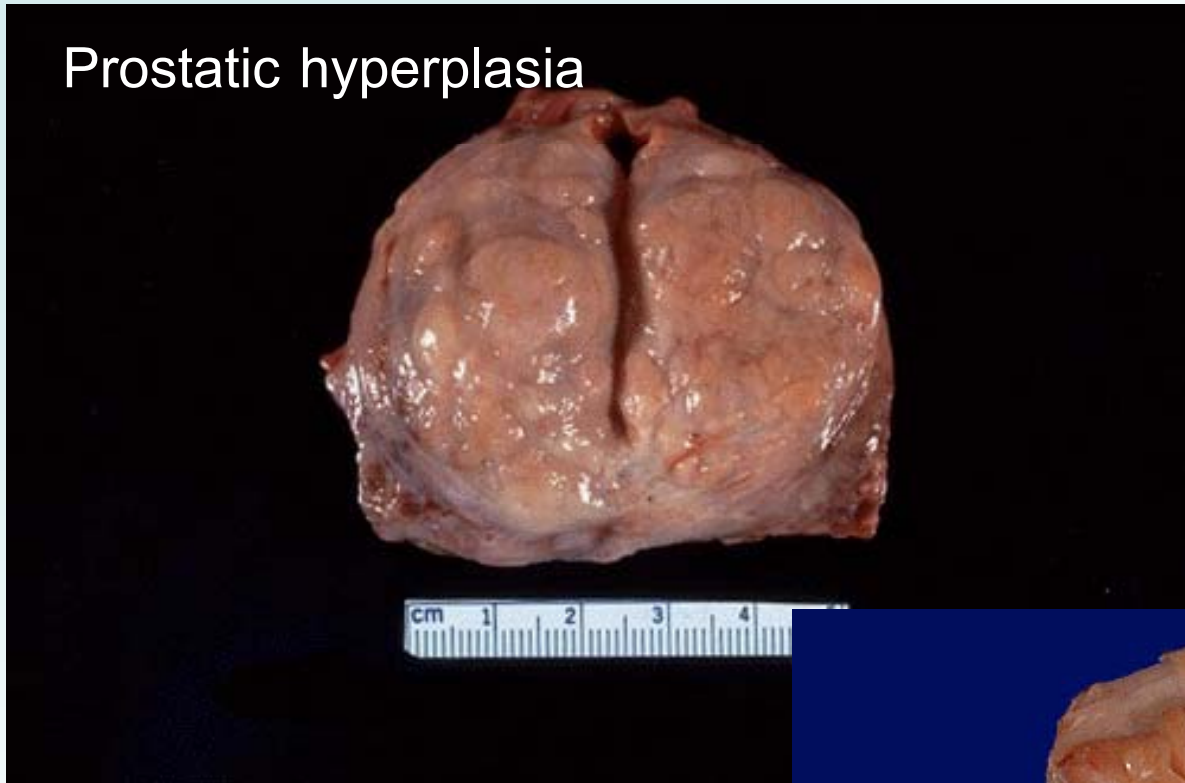
<http://medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html>

Ventricular hypertrophy

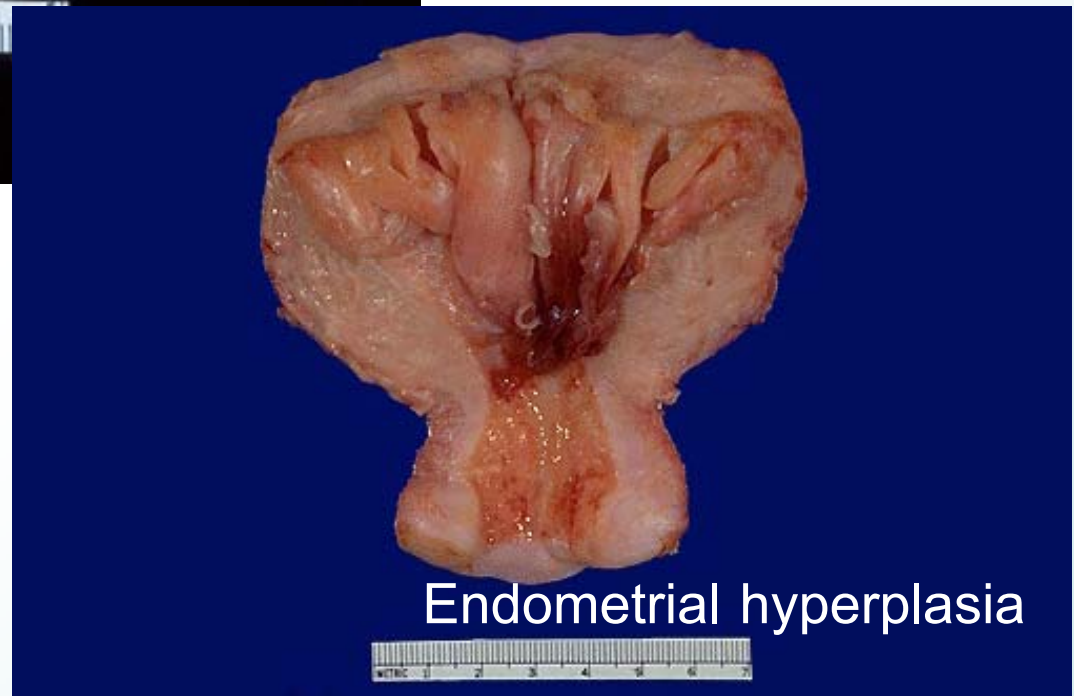
Hyperplasia – Increase cell numbers

- **Physiologic hyperplasia** เช่น ใน menstrual cycle ที่มีการหลั่ง Estrogen ทำให้มีการกระตุ้นที่ endometrium และมีการเพิ่มจำนวนของ endometrial glands - Proliferative endometrium
- **Pathologic hyperplasia**
 - ในกรณีเสียเลือดมากเซลล์ไขกระดูกจะเพิ่มจำนวนเซลล์ เพื่อผลิตเม็ดเลือดทดแทน
 - กรณีที่มีการกระตุ้นจากฮอร์โมนที่ผิดปกติในเพศชายทำให้ มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต่อมลูกหมาก ทำให้ต่อมลูกหมากโตเบียดทางเดินปัสสาวะและทำให้ปัสสาวะลำบาก
 - ในเพศหญิงถ้ามีการกระตุ้นด้วย estrogen แบบผิดปกติ ส่งผลให้ชั้น endometrium หนา และทำให้ประจำเดือนมากผิดปกติได้

Prostatic hyperplasia

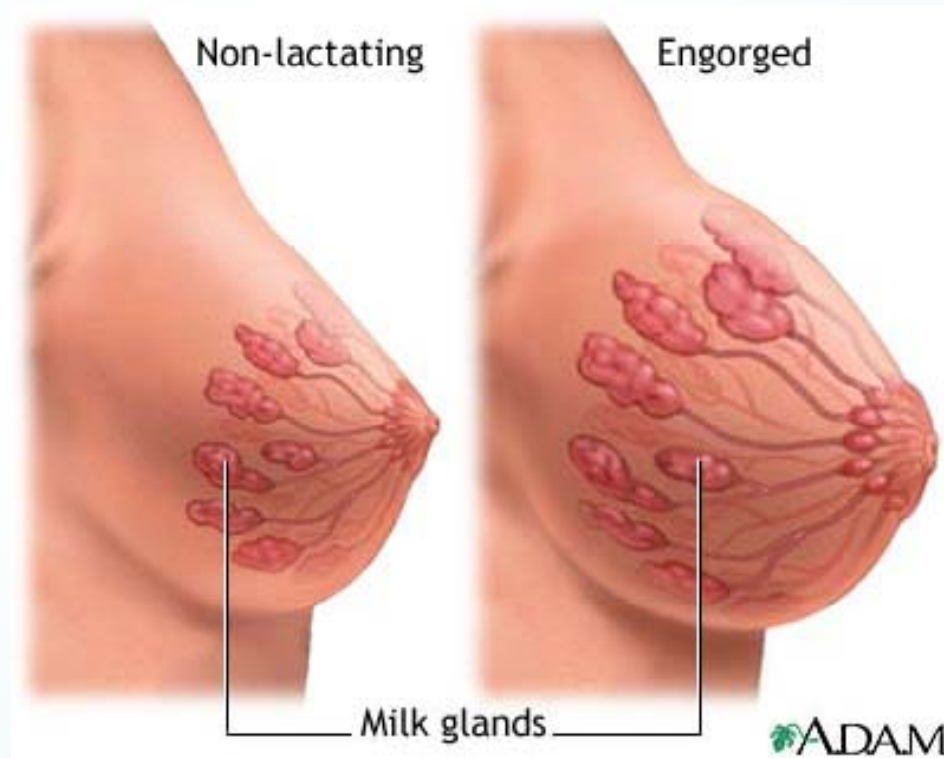


Endometrial hyperplasia



Hypertrophy and hyperplasia

- ส่วนใหญ่จะพบเป็น Physiologic process และเป็นผลจาก hormone ดังนั้นอวัยวะที่มักจะพบบ่อยจะเป็นอวัยวะที่ตอบสนองต่อ hormone เช่น Breast tissue และ myometrial smooth muscle ในช่วง pregnancy

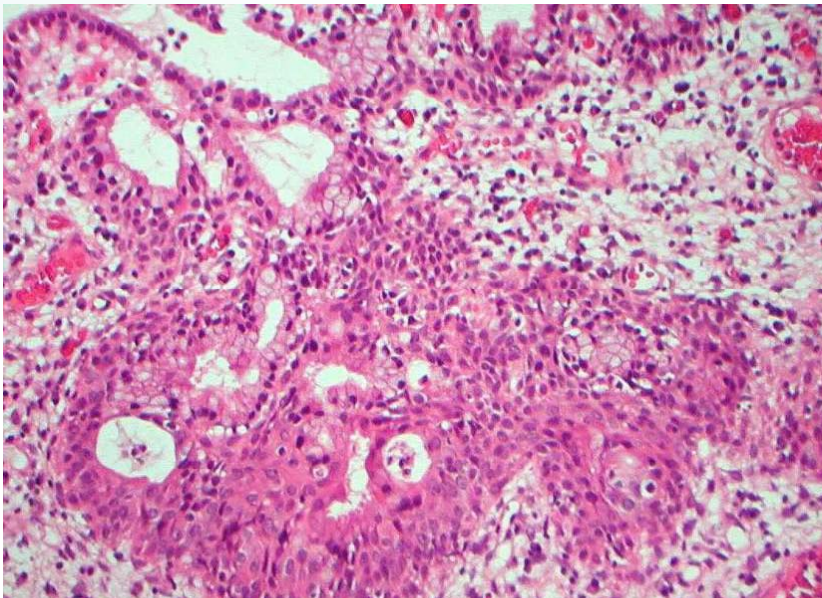


Metaplasia

เมื่อมีสิ่งกระตุ้น หรือ กระทบ (Stimuli) ทำให้เซลล์มีการปรับตัวโดยการเปลี่ยนชนิดของเซลล์ จากเซลล์ที่เจริญเต็มที่แล้วชนิดหนึ่งไปเป็นเซลล์ที่เจริญเต็มที่แล้วอีกชนิดหนึ่ง เพื่อให้เหมาะสมกับสิ่งแวดล้อมใหม่ เช่น

- กรณีที่มีการอักเสบระคายเคืองเป็นเวลานานทำให้เซลล์เยื่อบุผิวของ Endocervix ซึ่งเป็นชนิด Simple columnar cells เปลี่ยนเป็น Stratified squamous epithelium ซึ่งเป็นเซลล์ที่สามารถทนต่อการระคายเคืองดังกล่าว เรียกว่า **Squamous metaplasia**
- กรณีในคนที่สูบบุหรี่นานๆ มีการระคายเคืองต่อเยื่อทางเดินหายใจ ซึ่งเดิมเป็น Pseudostratified columnar epithelium เปลี่ยนเป็น Stratified squamous epithelium ซึ่งสามารถทนต่อการกระตุ้นหรือกระทบดังกล่าว เรียกว่า **Squamous metaplasia**

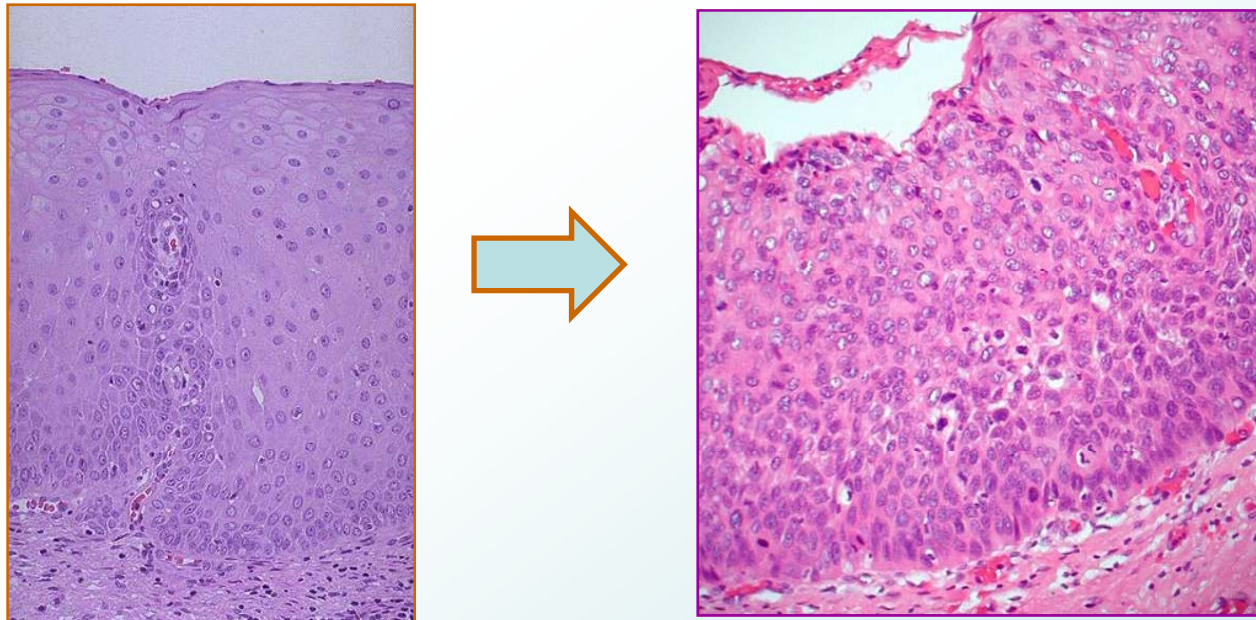
- กรณีของผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อน – reflux esophagitis จะพบว่าเซลล์เยื่อบุหลอดอาหารส่วนปลายที่เป็น stratified squamous epithelium จะเปลี่ยนเป็น glandular or columnar epithelium ที่สามารถทนกรดได้ เรียกว่า **Glandular metaplasia**
- กรณีของผู้ป่วยที่มีการอักเสบเรื้อรังที่เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue) จะพบมีการเปลี่ยนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันไปเป็น กระดูกได้ เรียกว่า **Osseous metaplasia**



**Squamous metaplasia ที่
Endocervix**

Dysplasia

เมื่อมีสิ่งกระตุ้น หรือ กระทบ (Stimuli) ทำให้เซลล์มีการปรับตัวโดยที่เซลล์จะมี Maturation และ Differentiation ผิดปกติไป เซลล์ดังกล่าวจะมีความผิดปกติของรูปร่าง ลักษณะ และขนาดรวมทั้งการเรียงตัวของเซลล์ ซึ่งการปรับตัวนี้มักเกิดกับเซลล์เยื่อ เช่น เซลล์เยื่อ Squamous epithelium ของปากมดลูกหรือ ทางเดินหายใจ และที่สำคัญ Dysplasia ยังพบมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการกลายเป็นมะเร็งต่อไปได้อีกด้วย



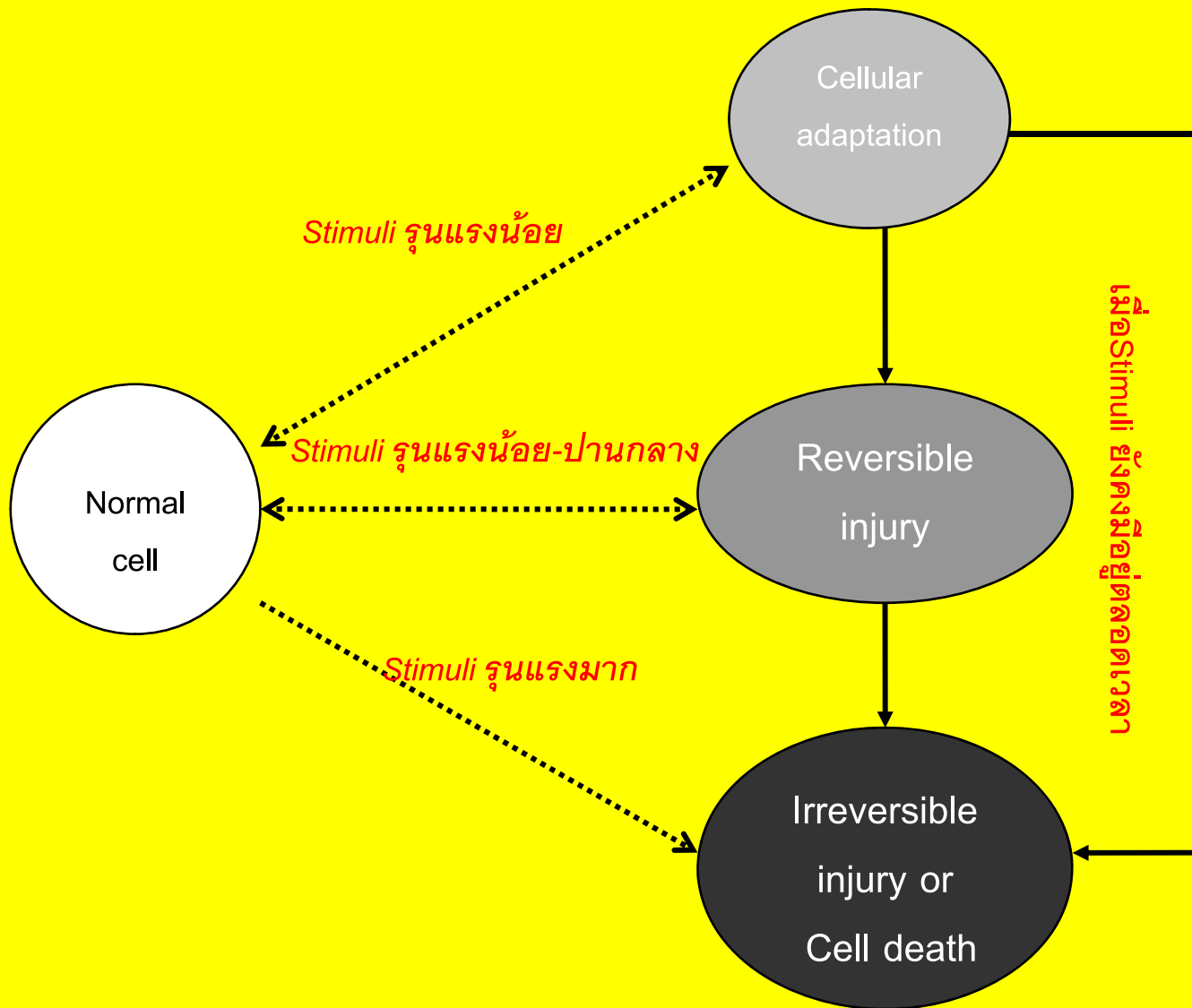


Diagram 1 การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เมื่อสัมผัสกับสิ่งกระตุ้น

การบาดเจ็บของเซลล์ไม่ถาวร

Reversible Injury

Cellular or cloudy swelling

Subcellular responses to cell injury

Intracellular Accumulation

เซลล์บวม หรือ Cellular swelling

- คือ การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างที่พบเป็นอันดับแรกๆ ภายหลังเซลล์ได้รับบาดเจ็บแบบไม่ถาวร ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสามารถสังเกตได้ ตั้งแต่ระดับของเซลล์จนถึงระดับของอวัยวะ เมื่อการบาดเจ็บนั้นเกิดขึ้นกับเซลล์ทุกเซลล์ภายในอวัยวะนั้นๆ ทำให้ อวัยวะมีลักษณะแข็งขึ้น น้ำหนักเพิ่มขึ้น และสีของอวัยวะนั้นๆ จางลง
- จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบว่า เซลล์บวมและโตขึ้น ภายใน Cytoplasm จะพบมีช่องว่างเล็กๆ ที่เรียกว่า Vacuole จำนวนมาก (นั่นคือ Endoplasmic reticulum ที่บวมน้ำ) เรียกลักษณะดังกล่าวว่า Hydropic change หรือ Vacuolar degeneration

การตอบสนองที่เกิดขึ้นในระดับเซลล์ เมื่อเซลล์บาดเจ็บ (Subcellular responses to cell injury)

ภายหลังที่เซลล์ถูกกระตุ้นหรือรบกวนจาก Stimuli ผลที่ตามมาคือ มีการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการ รวมถึง Organelles ที่สำคัญ ต่างๆภายในเซลล์ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงที่จะกล่าวถึงนี้เป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ เพื่อตอบสนองต่อ Stimuli ที่ทำให้เกิด การบาดเจ็บแบบเรื้อรังของเซลล์ และ การปรับตัวเพื่อความอยู่รอดของเซลล์ มากกว่าจะเป็นการบาดเจ็บแบบเฉียบพลัน

- เช่น กรณีผู้ป่วยที่ใช้ยา Barbiturates นาน ๆ จนทนต่อยาและไม่ตอบสนองต่อยาในปริมาณยาเท่าเดิม ทำให้ต้องเพิ่มปริมาณยามากขึ้นเรื่อย ๆ แสดงถึงร่างกายสามารถปรับระดับ Tolerance ต่อยาได้ และในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบ smooth ER ในเซลล์ตับมีขนาดโตขึ้น เนื่องจาก smooth ER ในเซลล์ตับทำหน้าที่ทำลายยาดังกล่าว จึงทำให้เพิ่มการทำลายยา

Cellular Accumulation

การสะสมของสาร (Cellular accumulation) ภายในเซลล์ หรือในเนื้อเยื่อ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของเซลล์และเนื้อเยื่อที่เซลล์นั้นประกอบอยู่ โดยสารที่สะสมอาจเป็น

- สารที่พบได้ปกติภายในเซลล์ (Normal endogenous substance) แต่พบสะสมในปริมาณที่มาก
- สารที่จะไม่พบอยู่ภายในเซลล์ปกติ แต่จะพบภายในเซลล์ผิดปกติเท่านั้น (Abnormal Endogenous Substances) ดังกรณีที่มีความผิดปกติเมตาบอลิซึมของสารภายในเซลล์
- สารจากภายนอกเข้ามาสะสมภายในเซลล์ เนื่องจากเซลล์ไม่สามารถกำจัดได้หมด (Exogenous substances)

การสะสมไขมันภายในเซลล์(Fatty Change)

- Fatty Change คือ การสะสมของ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ (Parenchymal cells) โดยจะพบบ่อยที่เซลล์ตับ
- การสะสมของ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ เนื่องจากมีความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึม ของ Triglyceride

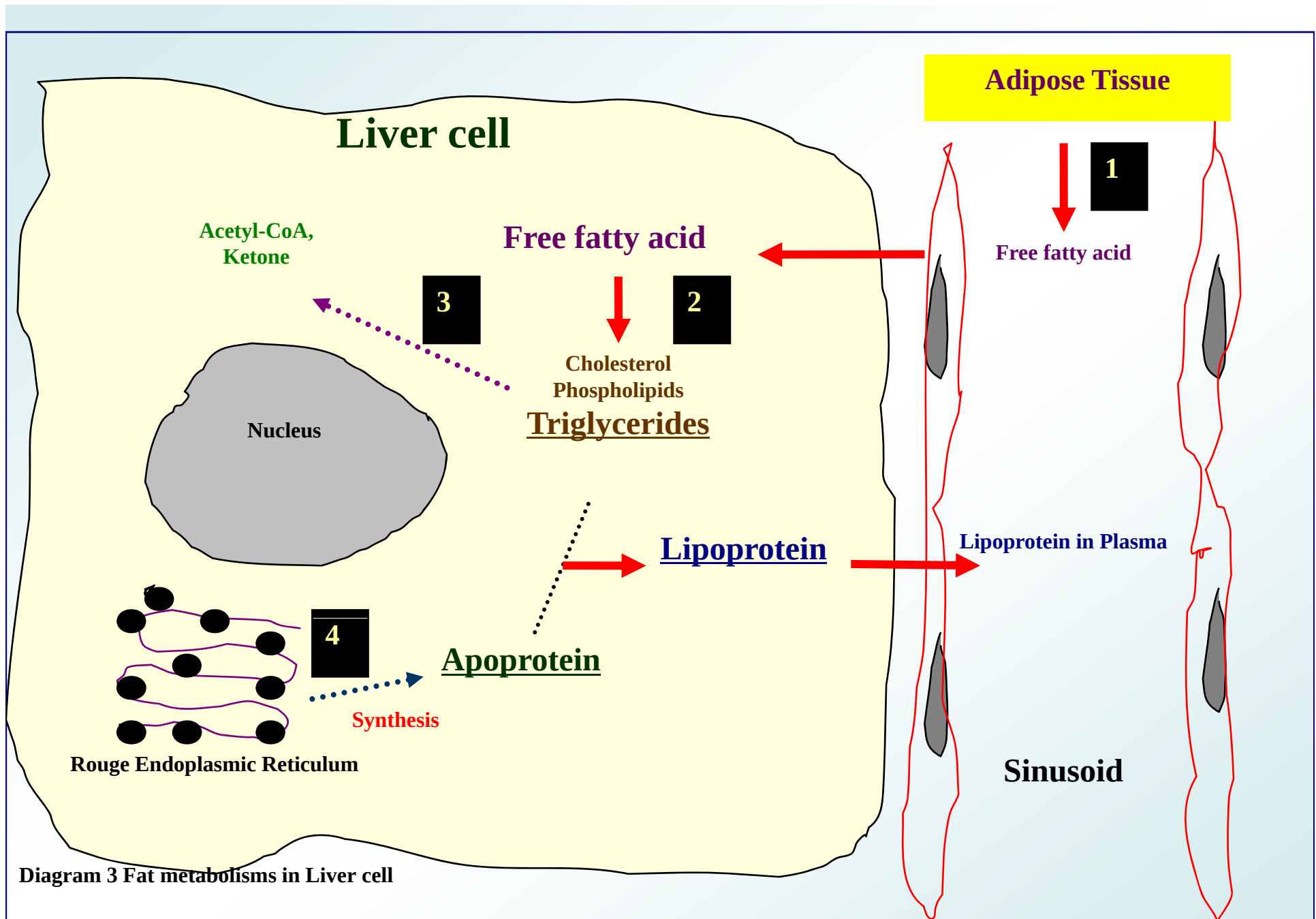


Diagram 3 Fat metabolisms in Liver cell

สาเหตุของ Fatty Change

- เมื่อมี Free fatty acid ใน ระบบไหลเวียนเลือดมากขึ้น เช่น การอดอาหาร (Starvation) หรือ กรณีผู้ป่วยโรคเบาหวาน
- เมื่อมีการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่มีหน้าที่เปลี่ยน Free fatty acid ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ ให้เป็น Triglyceride ทำให้ ปริมาณ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับมากขึ้น เช่น เครื่องดื่ม Alcohol มีผลกระตุ้นเอนไซม์ดังกล่าว ทำให้ เกิด Fatty Change ที่เซลล์ตับ

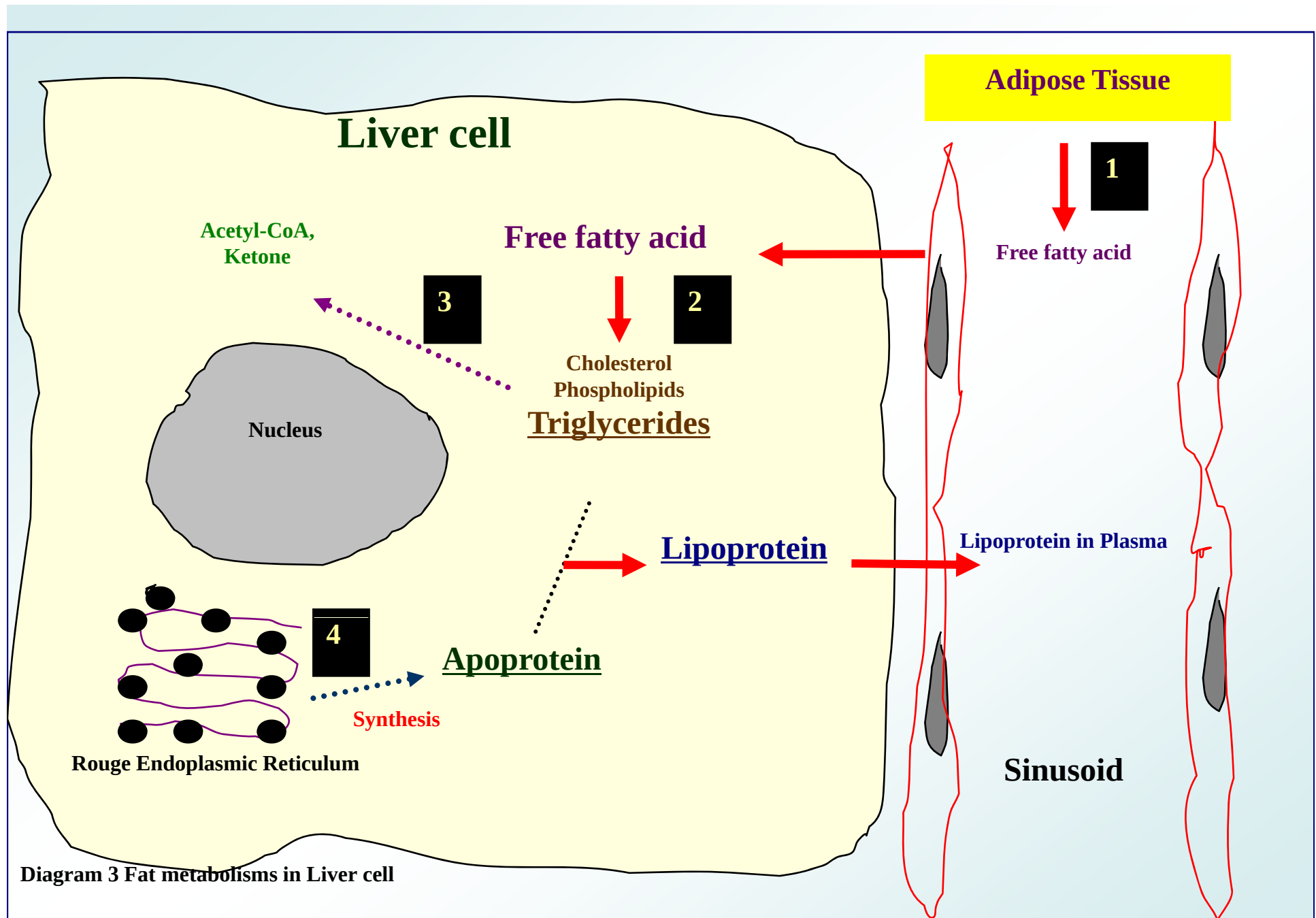
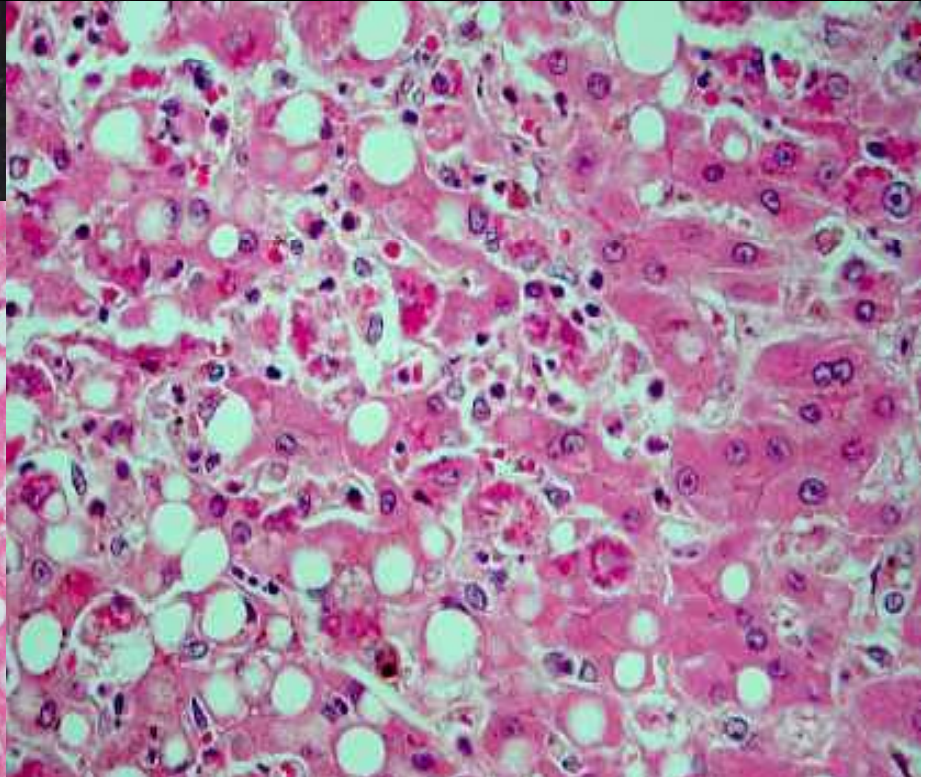
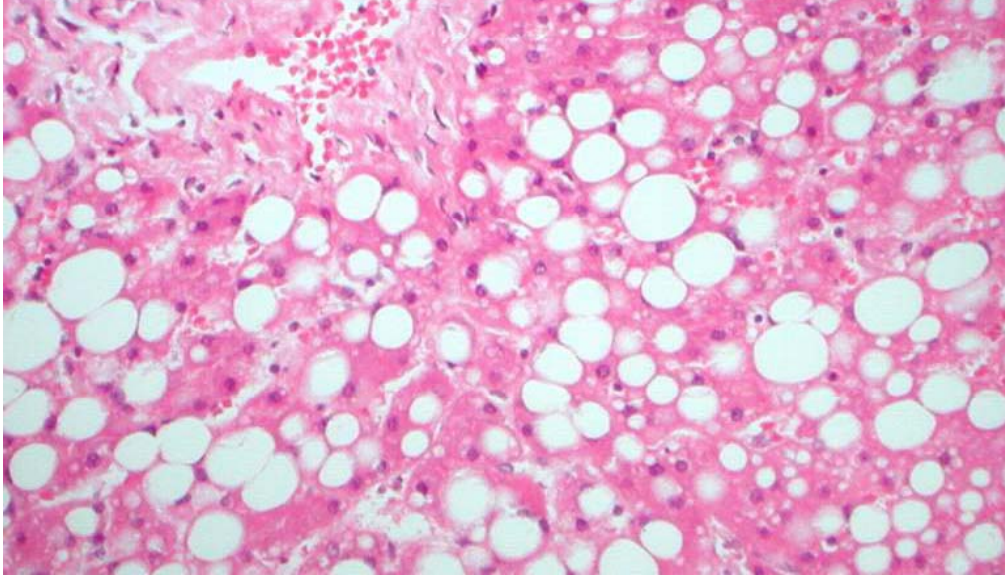
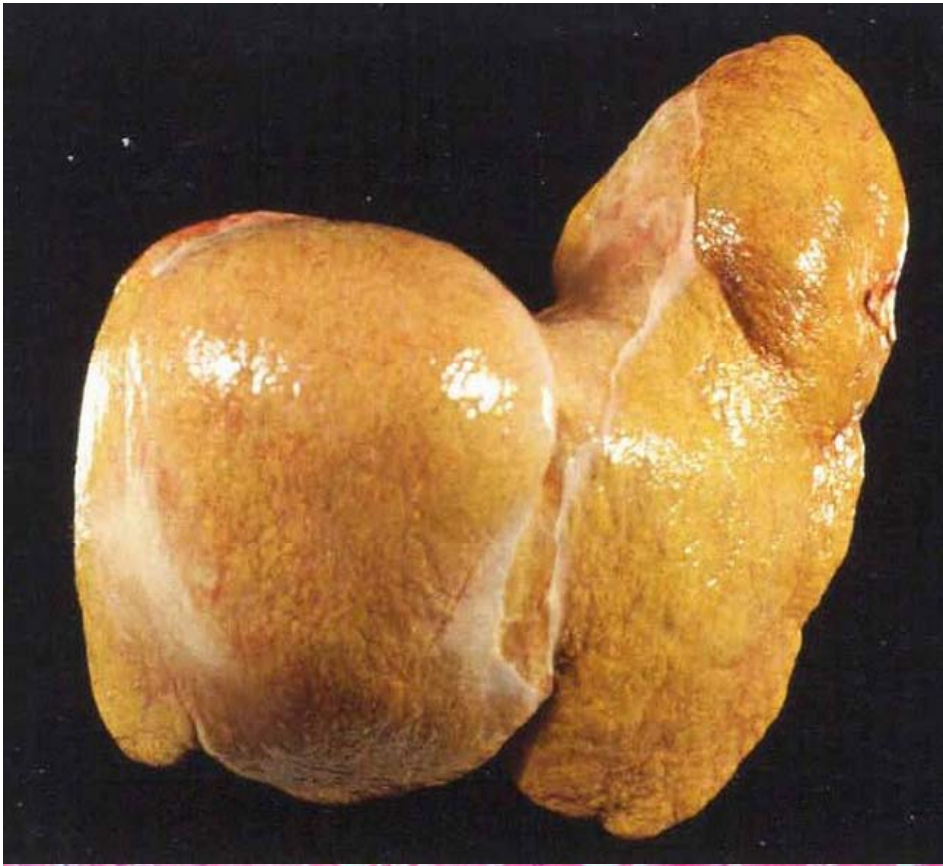


Diagram 3 Fat metabolisms in Liver cell

- กรณีที่มีการลดหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มีหน้าที่เปลี่ยน Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ ให้เป็น Acetyl-CoA และ Ketone bodies ทำให้ปริมาณ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับเพิ่มขึ้น เช่น กรณีผู้ป่วยที่ขาดออกซิเจน (Hypoxia) และผู้ป่วยโลหิตจาง (Anemia)
- เมื่อมีการสร้าง Apoprotein ลดลง ทำให้ไม่สามารถนำ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ เข้าสู่กระแสเลือดได้ อันได้แก่ ภาวะขาดโปรตีน และ เมื่อได้รับสารพิษต่อตับ เช่น Carbon tetrachloride and Phosphorus เป็นต้น



การสะสมของ Cholesterol หรือ Cholesterol ester ภายในเซลล์

- **Atherosclerosis:**

ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว โดยเริ่มจากการมีการสะสมของคลอเรสเตอรอลภายในผนังชั้นในของหลอดเลือด (Intima) ถ้าความรุนแรงมากขึ้นเซลล์นั้นจะแตกและมีการสะสมของคลอเรสเตอรอลในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบๆ แทน การสะสมของคลอเรสเตอรอลร่วมกับปฏิกิริยาการอักเสบ และการสะสมของแคลเซียมในระยะต่อมาทำให้หลอดเลือดแข็งตัวและอุดตันได้



Fig. 2-9. Severe atherosclerosis of aorta.

นำมาจาก Ivan D. and Jame L. Pathology, color atlas

- **Xanthomas:**

เป็นการสะสมของคลอเรสเตอรอลที่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังทำให้เห็นเป็นตุ่มนูนสีเหลืองขึ้นได้ จะพบมากในคนที่มีคลอเรสเตอรอลในเลือดสูง

- **Inflammation and necrosis:**

บริเวณที่มีปฏิกิริยาการอักเสบและการตายของเซลล์จะพบมีการสะสมของคลอเรสเตอรอล ซึ่งได้จากซากเซลล์ที่ตาย

- **Cholesterolosis:**

การสะสมของคลอเรสเตอรอลที่เป็นส่วนประกอบของน้ำดี (Bile) ที่ผนังถุงน้ำดี

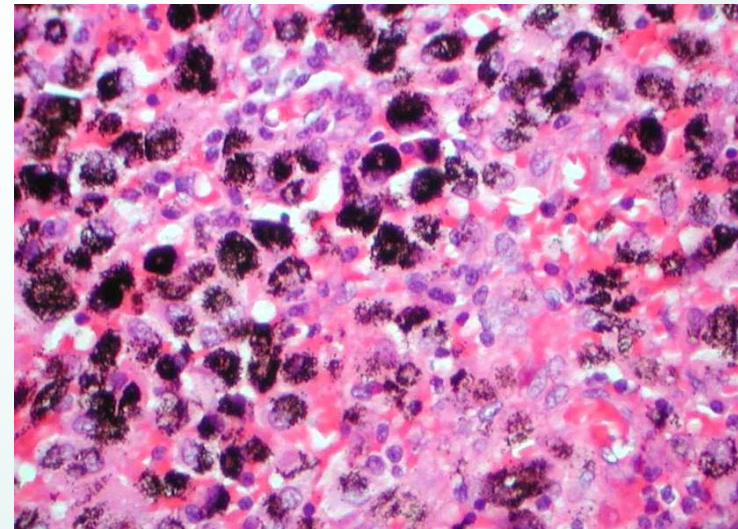
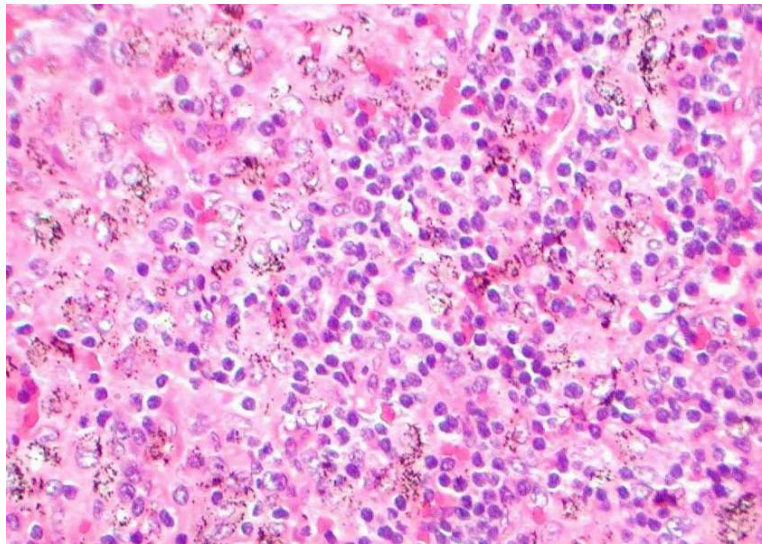
การสะสมของโปรตีนภายในเซลล์

- ผู้ป่วยโรคไตบางโรคมีการสูญเสียโปรตีนออกมาทางน้ำปัสสาวะ ที่เรียกว่า Proteinuria นั้น พบว่ามีการดูดกลับของโปรตีนที่ Proximal tubules ในลักษณะของ Pinocytosis ทำให้เห็นเม็ดกลมๆ เล็กๆ สีชมพู ภายใน Cytoplasm ของเซลล์ Proximal tubules
- เซลล์ตับของผู้ป่วยโรคตับจากการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์จะพบมีการสะสมของโปรตีนที่เรียกว่า **Mallory bodies** ซึ่งจะเห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์ พบว่าโปรตีนดังกล่าวคือ **abnormal cytoskeletal**

การสะสม Pigments ต่าง ภายในเซลล์

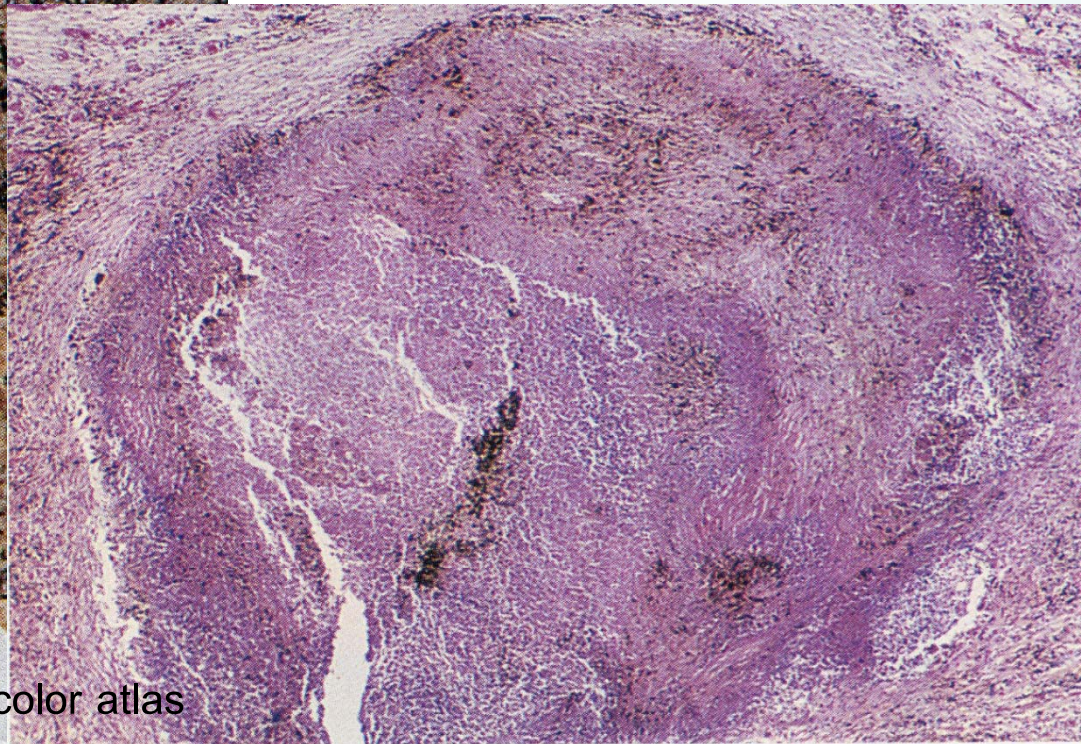
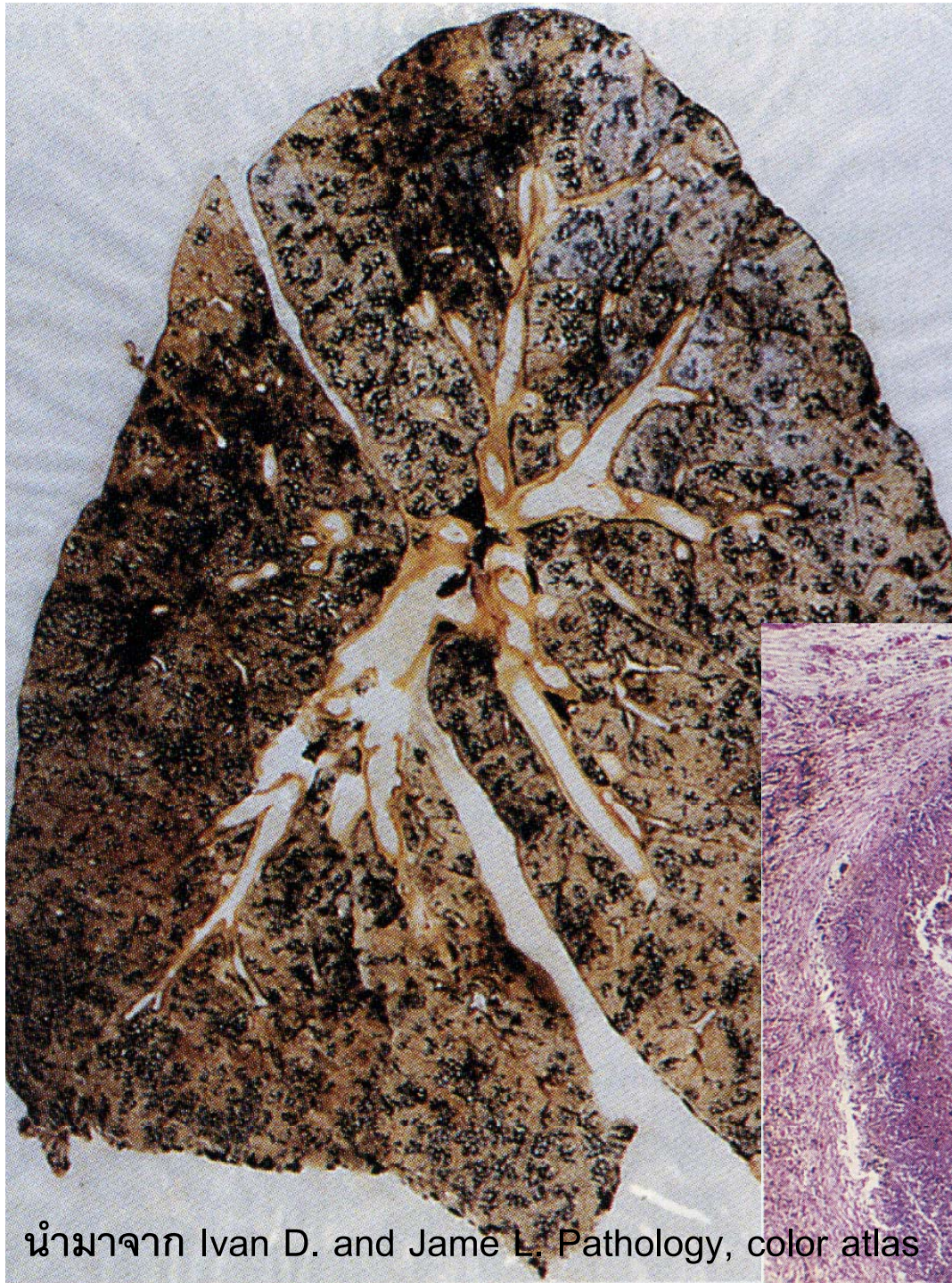
- **Exogenous pigments**

ซึ่งพบบ่อยที่สุดคือ Carbon หรือ coal dust ซึ่งปนเปื้อนมากับอากาศที่หายใจ และมักจะถูกดักจับโดย เซลล์ Macrophages ภายในทางเดินหายใจ หลังจากนั้นส่วนหนึ่งจะไปสะสมที่เนื้อปอด และ ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณซั้วปอด



- การสะสมของ Carbon หรือ coal dust ในบริเวณดังกล่าว จะเห็นเป็นกลุ่มของเซลล์ Macrophages มีเม็ดสีที่สีดำใน Cytoplasm เรียกว่า Anthracosis ในกรณีที่มีการสัมผัสกับ สภาพแวดล้อมมี Carbon หรือ coal dust มากๆ เช่น กรณี ของคนทำงานที่เหมืองถ่านหิน ก็จะได้รับ Carbon หรือ coal dust จำนวนมากและมีการสะสมในเนื้อปอด เป็นผล ให้เกิดพยาธิสภาพของปอด เรียกว่า Coal worker's pneumoconiosis

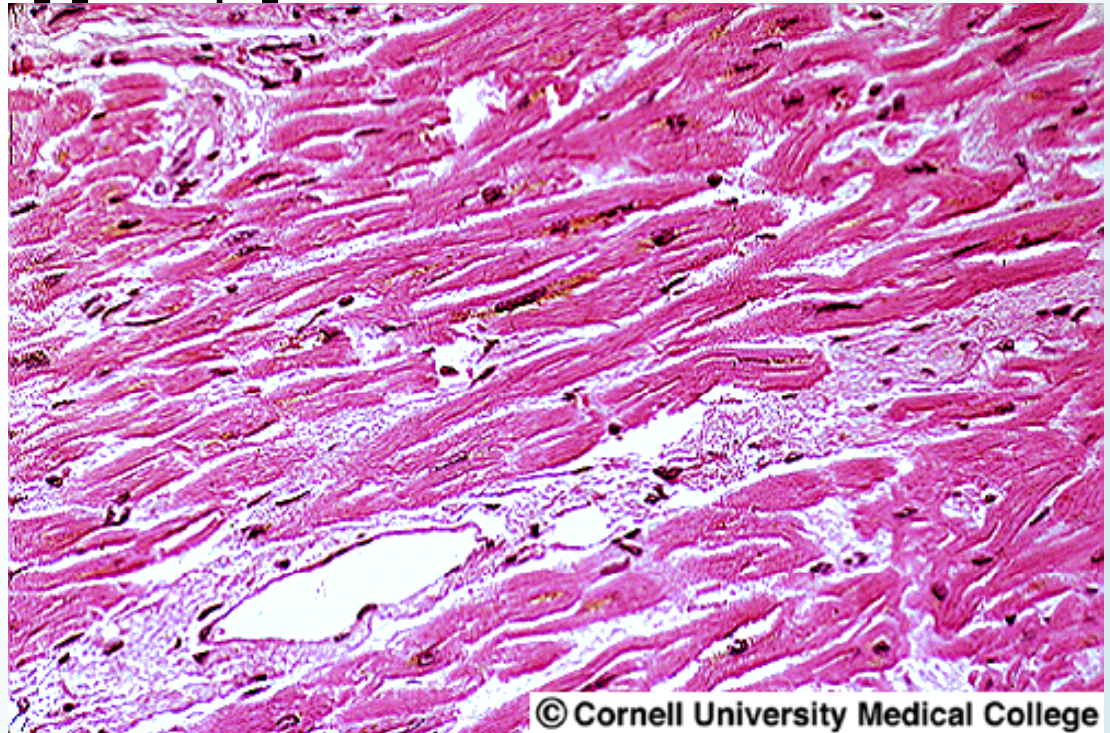
Anthracosis



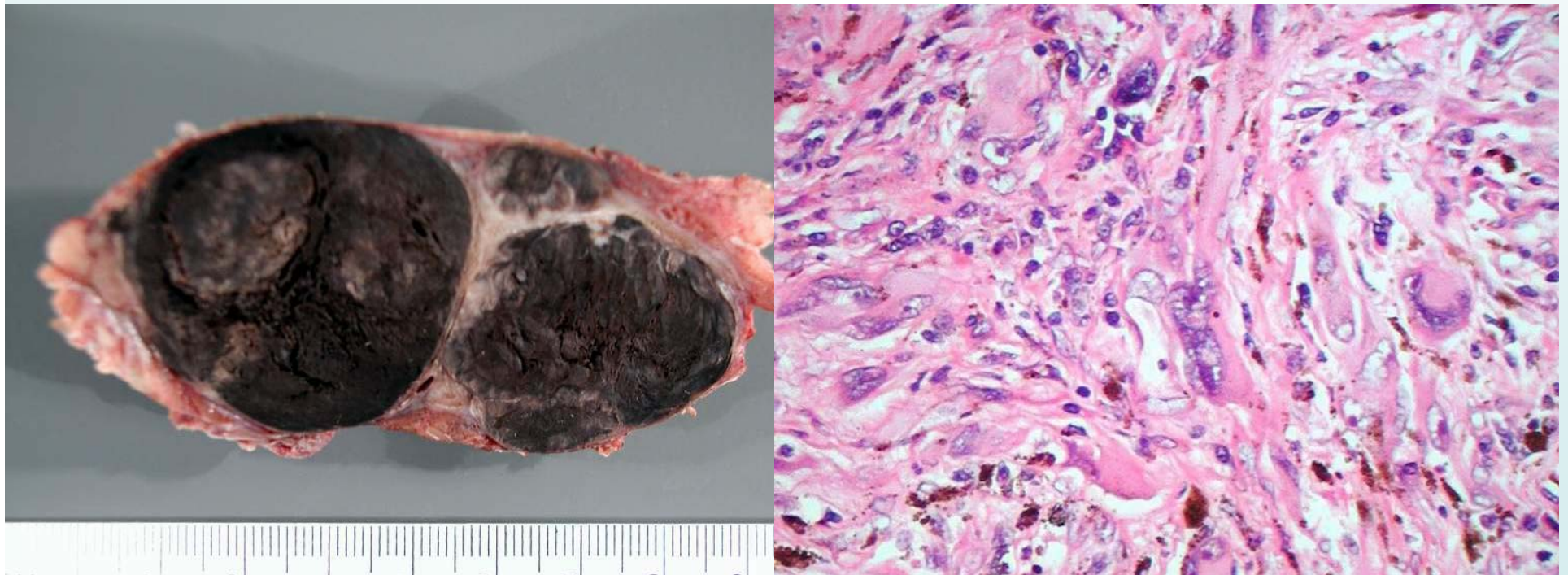
นำมาจาก Ivan D. and Jame L. Pathology, color atlas

- **Endogenous pigments**

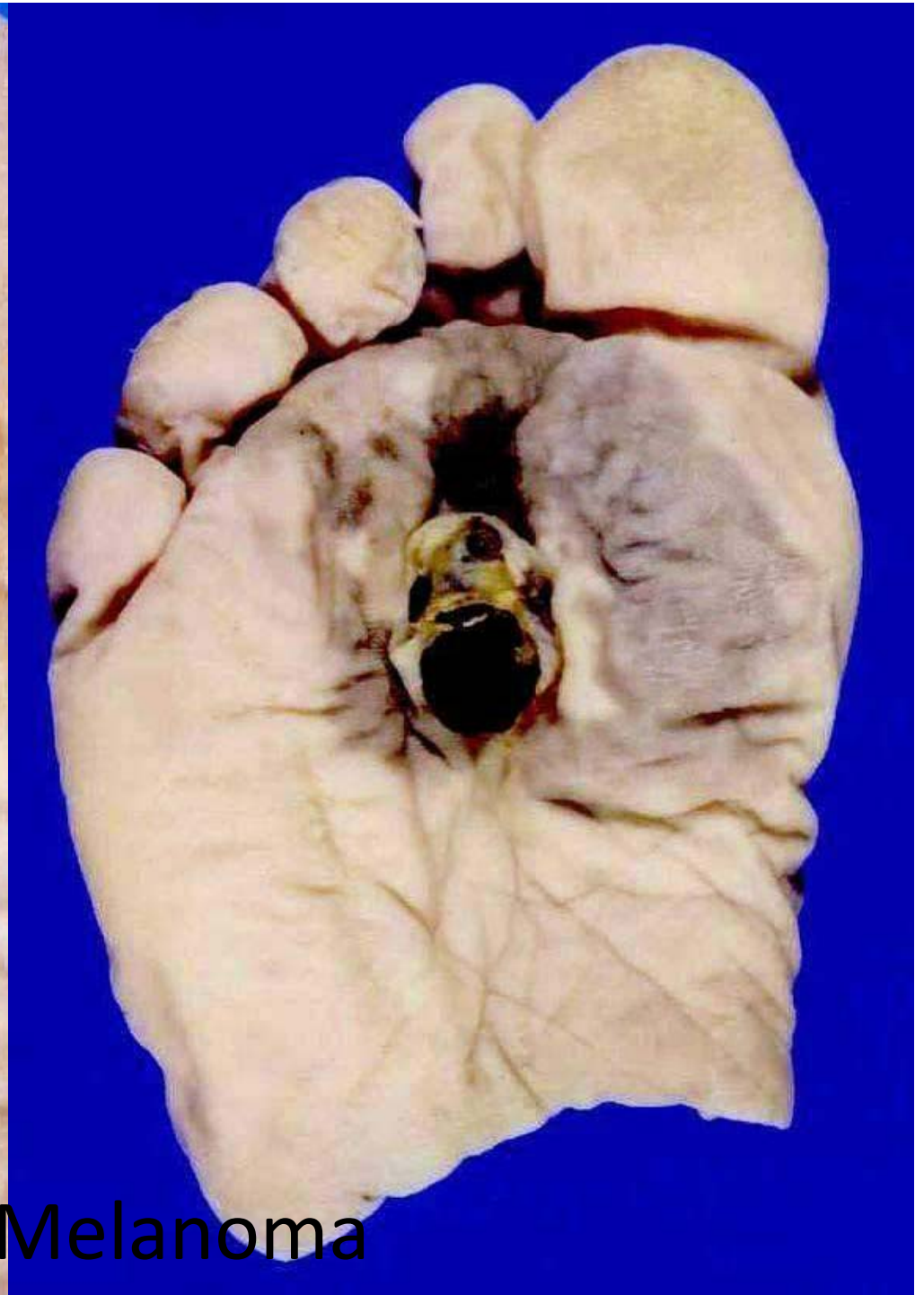
Lipofuscin ซึ่งเป็นส่วนของOrganellesที่เสียหายและไม่สามารถย่อยสลายหรือทำลายได้ของเซลล์ อาจจะเรียกเป็น Lipochrome และ Wear-and-tear หรือ Aging pigment เม็ดสีชนิดนี้มีสีเหลือง-น้ำตาล และมักพบสะสมใน Cytoplasm ข้าง ๆ นิวเคลียส (Perinuclear area) และจะพบสะสมมากขึ้นในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่ขาดอาหาร เป็นมะเร็ง หรือโรคเรื้อรัง



- **Melanin** ซึ่งเป็นเม็ดสีน้ำตาล-ดำ ได้จากการปฏิกิริยา Catalyzes ของเอนไซม์ Tyrosinase กับ Tyrosine จะสร้างโดย เซลล์ Melanocyte ที่ผิวหนังและจะสะสมอยู่ที่เซลล์ผิวหนังทำให้ผิวหนังมีสีน้ำตาล ถ้าสะสมปริมาณมากสีผิวจะเข้มมาก และถ้าเป็นเนื้องอกของ melanocytes จะพบมีการสะสมของ melanin ได้

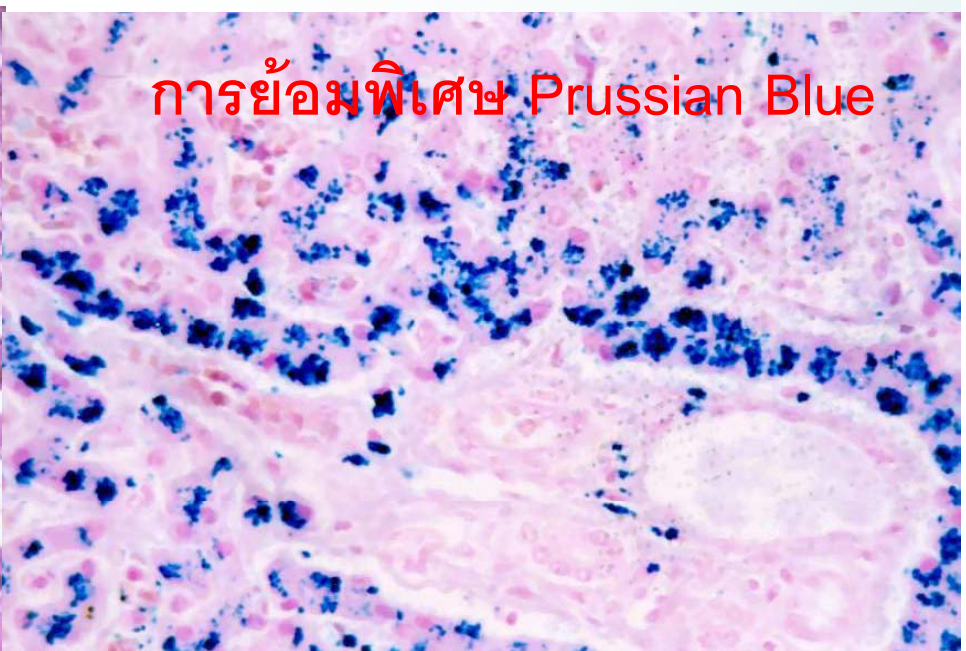
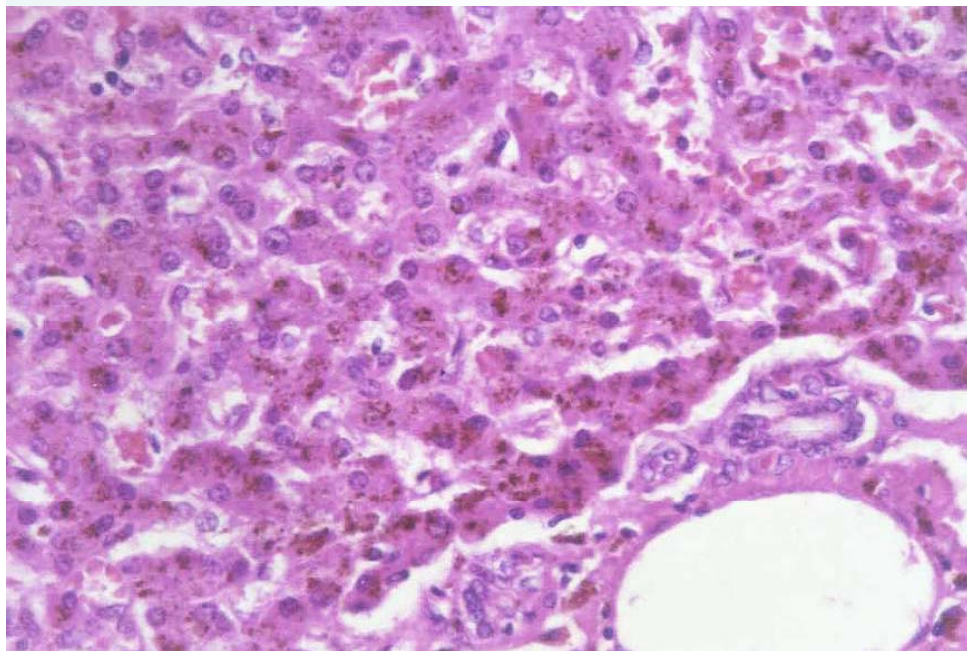


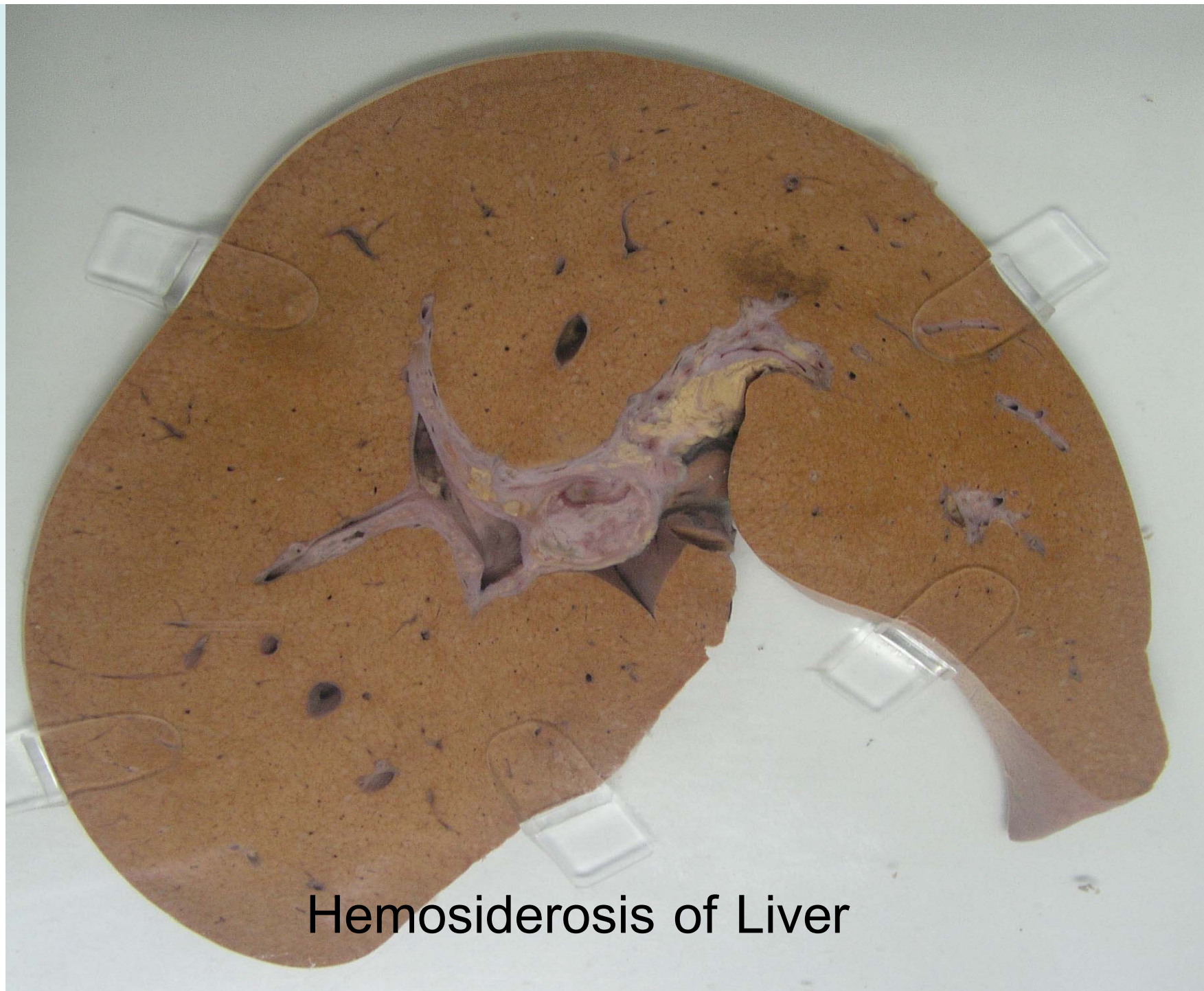
Metastatic melanoma (มะเร็งของเซลล์ Melanocytes) ที่ต่อมน้ำเหลือง



Malignant Melanoma

- **Hemosiderin** ซึ่งเป็นเม็ดสีน้ำตาลทอง ที่ได้จากเมตาบอลิซึมของเหล็ก ถ้าพบสะสมใน Cytoplasm ของ Macrophages เรียกว่า Hemosiderin-laden macrophages การสะสมเม็ดสีชนิดนี้ในเนื้อเยื่อ โดยไม่มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อดังกล่าว เรียกว่า Hemosiderosis แต่ถ้าการสะสมเม็ดสีนี้จำนวนมากๆในเนื้อเยื่อและทำให้มีการบาดเจ็บเนื้อเยื่อ บริเวณดังกล่าวด้วย เรียกว่า Hemochromatosis เป็นต้น

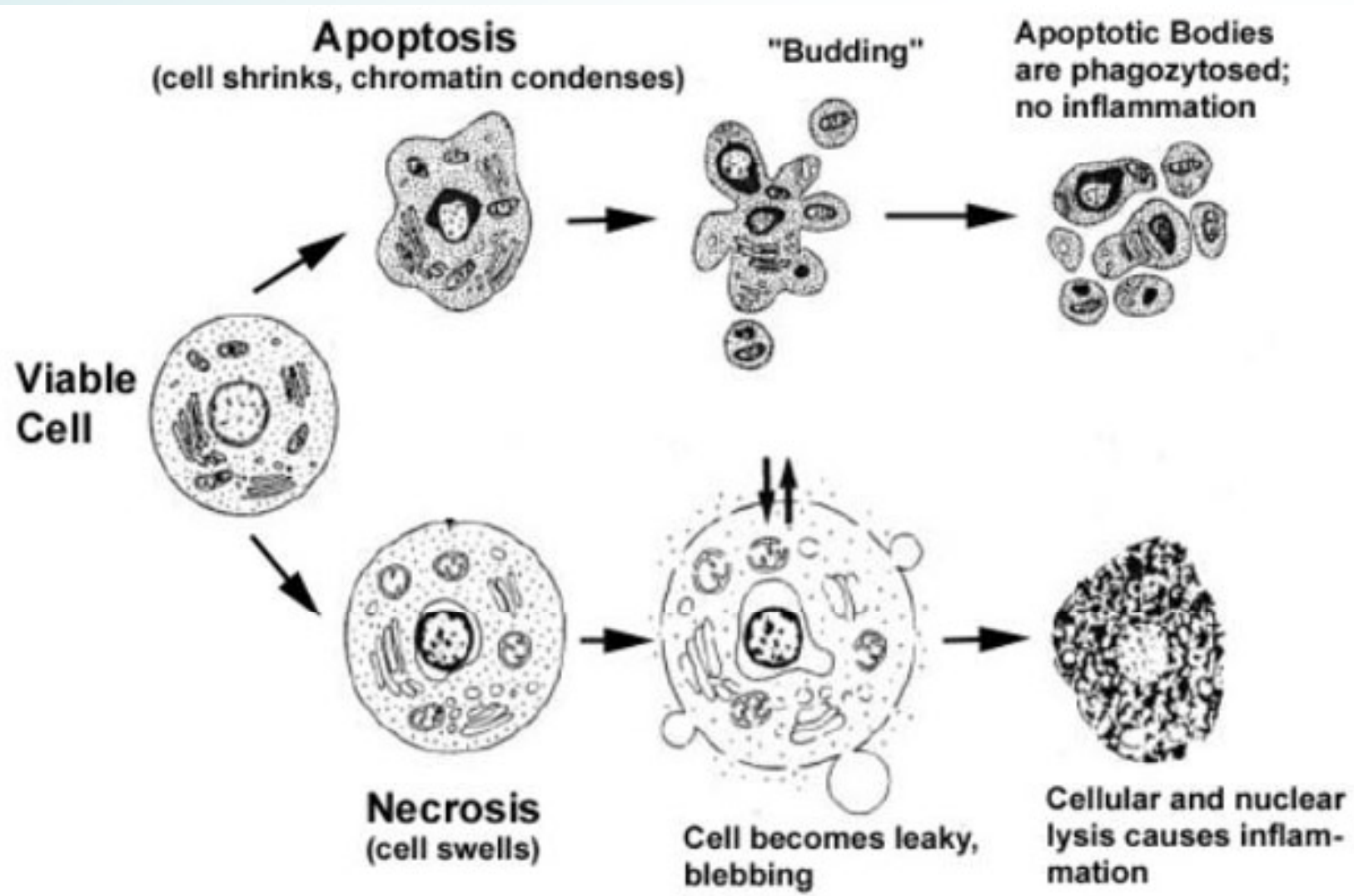




Hemosiderosis of Liver

การบาดเจ็บของเซลล์ถาวร

Irreversible Cell Injury



ชนิดของการตายของเซลล์แบบ Necrosis

- Coagulative Necrosis
- Liquefactive Necrosis
- Fat Necrosis
- Caseous Necrosis
- Fibrinoid Necrosis

- ชนิดการตายของเซลล์แบบ Necrosis ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ Coagulative Necrosis
- ในระยะแรก ๆ อาจจะยังสังเกตไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน เช่น
 - กรณีกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างที่ชัดเจน จนกว่า 4 ถึง 12 ชั่วโมงต่อมา แต่อาจจะตรวจพบ เอนไซม์และโปรตีนที่หลุดออกจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่ตายแล้วในกระแสเลือดได้ ตั้งแต่ 2 ชั่วโมงแรกหลังจากเซลล์ตาย

Coagulative Necrosis

- **Coagulative Necrosis** เกิดจากการเสียสภาพของโปรตีนภายในเซลล์ ดังนั้นเซลล์ที่ตายแล้วจะยังเห็นขอบเขตได้ชัด แต่จะไม่เห็นนิวเคลียสแล้ว และ Cytoplasm จะมีสีชมพู-แดง สม่ำเสมอ และมักจะเกิดกับอวัยวะที่เป็น Solid Organs ได้แก่ ตับ ไต หัวใจ ต่อมหมวกไต ม้าม เป็นต้น โดยมากจะเกิดภายหลังจากการขาดเลือด หรือ ออกซิเจน แต่ก็อาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น กรณีเนื้อตับตาย แบบ Coagulative Necrosis เนื่องจากการติดเชื้อไวรัส การได้รับสารพิษ เป็นต้น

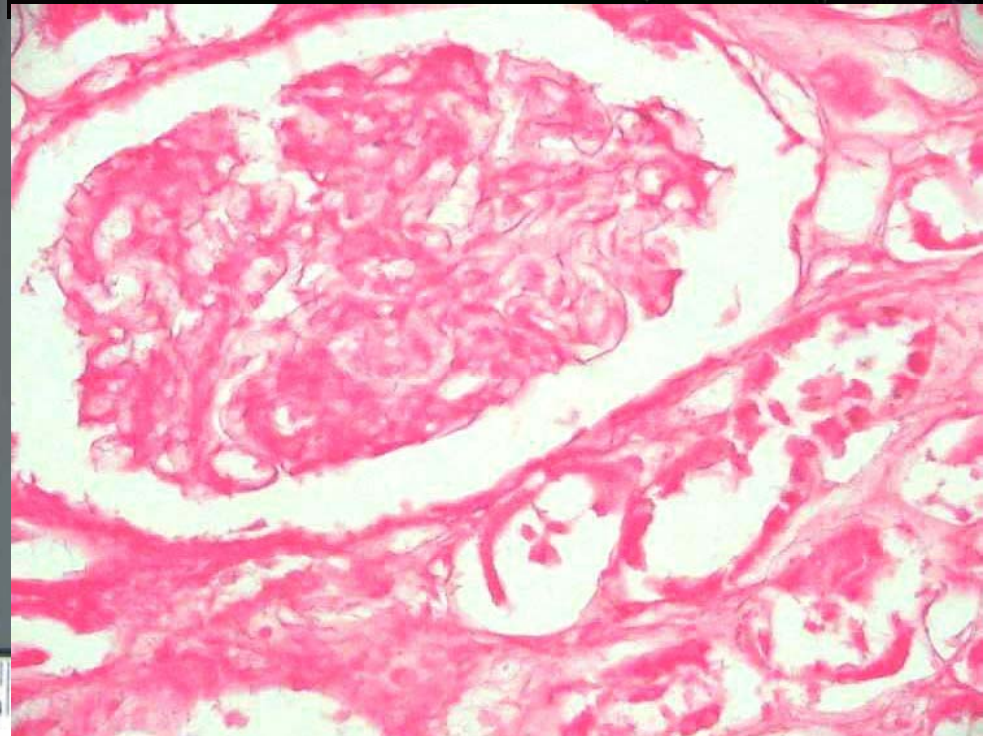
Splenic Infarct



<http://medlib.med.utah.edu/WebPath/webpath.html>



Renal infarct

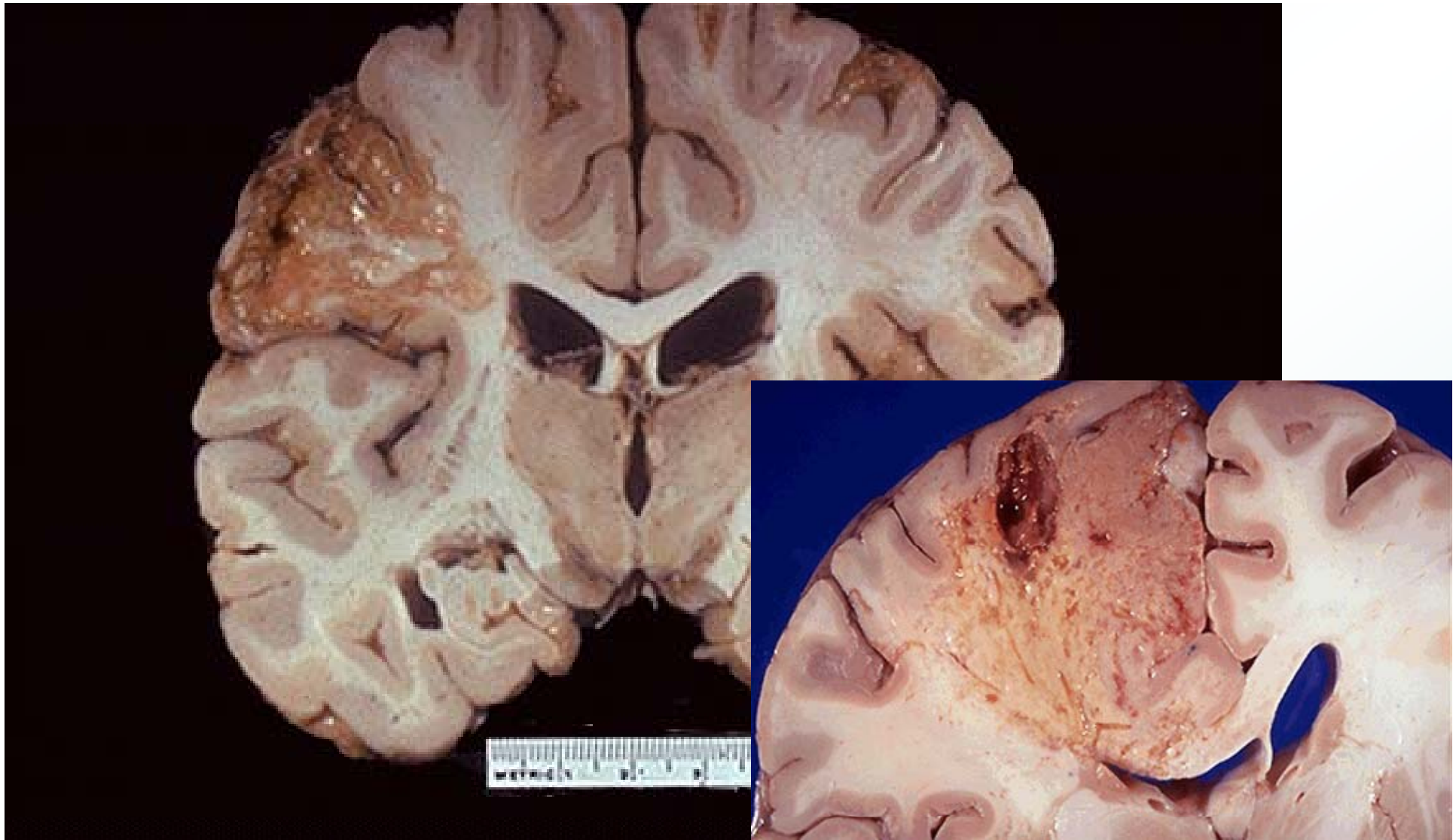


Liquefactive Necrosis

- **Liquefactive Necrosis** เกิดเนื่องจากการย่อยสลายโดยเอนไซม์จากเซลล์อักเสบในปฏิกิริยาการอักเสบ เช่น การอักเสบเป็นหนอง Pus หรือ Suppurative Inflammation

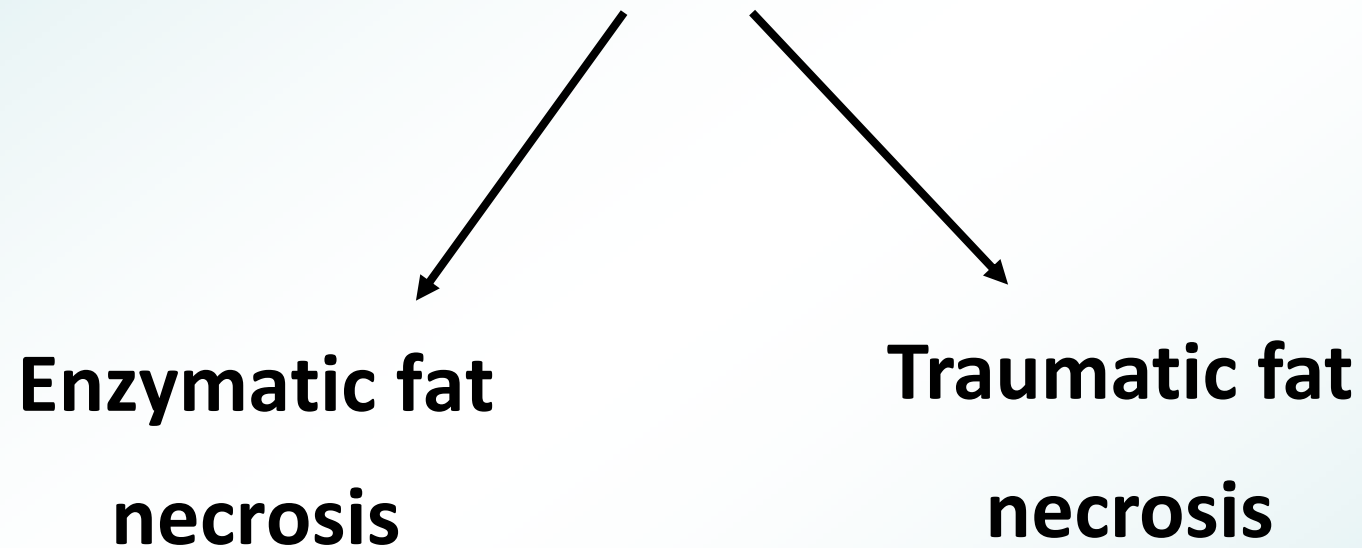
Liver Abscess





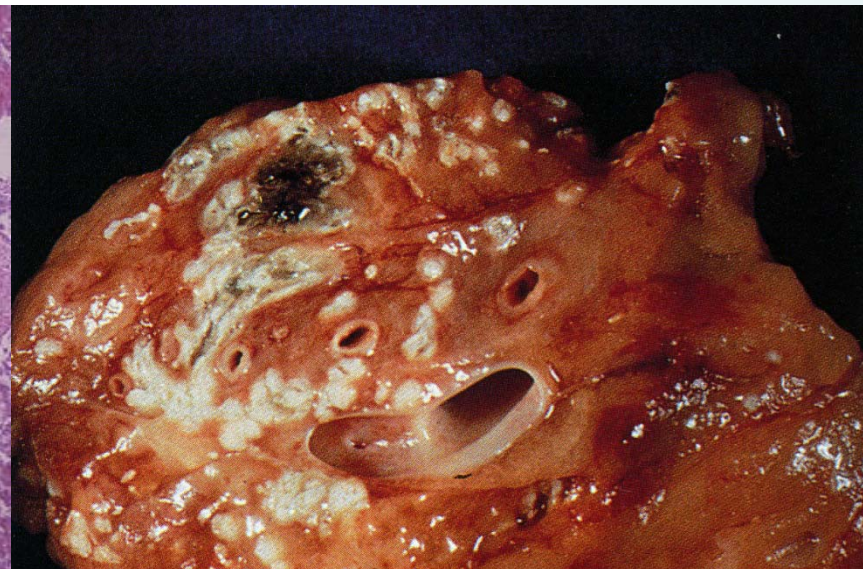
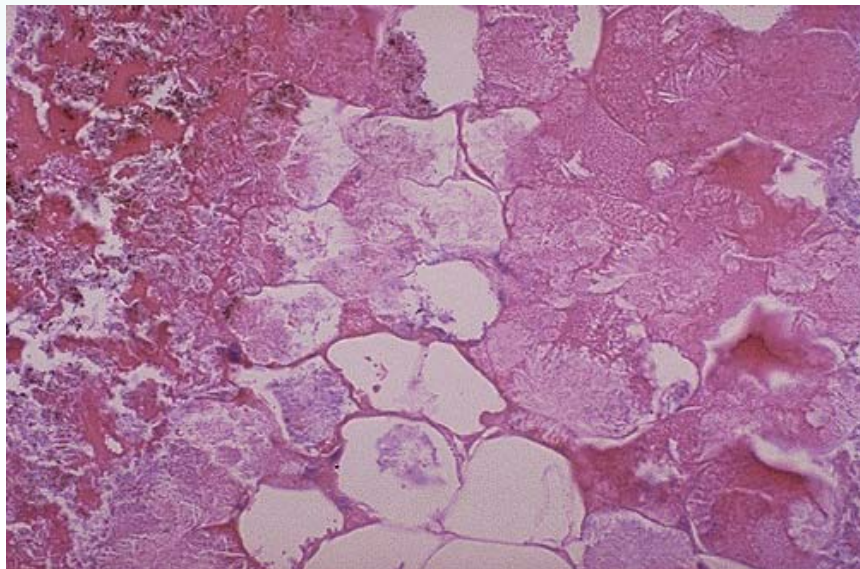
Liquefactive necrosis นี้เกิดจากการย่อยสลายเซลล์ที่ตายโดยเอนไซม์ภายใน Lysosome ของเซลล์เอง เนื่องจากเซลล์สมองมีเอนไซม์ใน lysosome มาก

Fat necrosis



Enzymatic Fat Necrosis

เป็นการตายของเนื้อเยื่อไขมันอันเนื่องจากเอนไซม์ ได้แก่ โรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (Acute Pancreatitis) แล้วมีการตายของเนื้อเยื่อไขมันรอบๆตับอ่อนอันเนื่องจากเอนไซม์ Lipase ที่รั่วมาจากตับอ่อนย่อย Triglyceride ในเซลล์ไขมันให้กลายเป็น Glycerol และ Fatty acids ซึ่งจะไปจับกับแคลเซียมในเลือด กลายเป็น Calcium soap



Nonenzymatic Fat Necrosis

การตายของเนื้อเยื่อไขมันแบบนี้จะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการอักเสบ มักจะพบภายหลังการบาดเจ็บกระทบกระเทือนที่อวัยวะที่มีเนื้อเยื่อไขมันเป็นส่วนประกอบจำนวนมาก เช่น เต้านม หรือ เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง หรืออาจจะ เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Traumatic Fat Necrosis และ เมื่อระยะเวลาผ่านไปก็ จะมีการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันในบริเวณดังกล่าวมากขึ้น ทำให้มีลักษณะเป็นก้อน ในทางคลินิก อาการดังกล่าวอาจ สับสนกับเนื้อร้ายได้

Caseous Necrosis

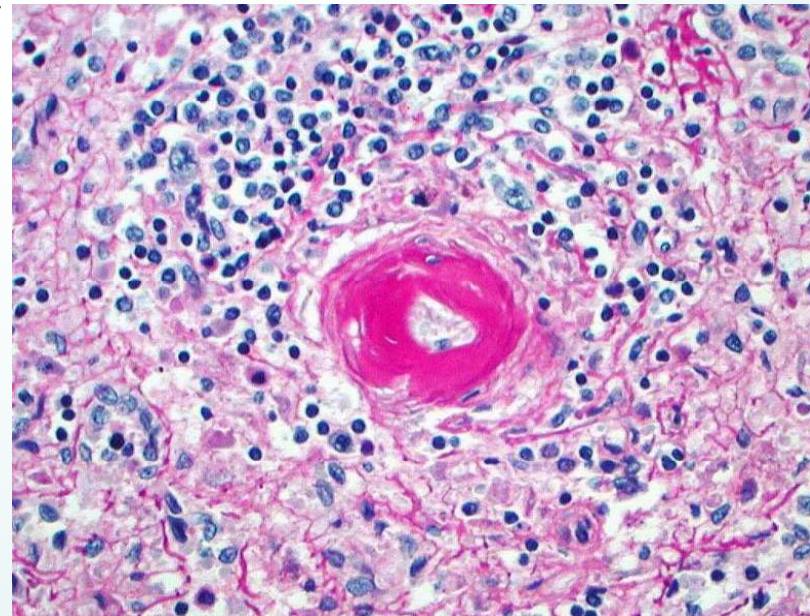
- เกิดเนื่องจากปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ Mycobacterium โดยเฉพาะ Mycobacterium tuberculosis หรือ เชื้อวัณโรค อย่างเฉพาะเจาะจง โดยจะพบมีการรวมกลุ่มของ Macrophages ที่มีลักษณะเฉพาะ เรียกว่า Epithelioid histiocytes



จากการสังเกตด้วยตาเปล่า จะพบว่า เนื้อตายดังกล่าวมีสีเหลืองคล้ายเนย (Cheese-like appearance)

Fibrinoid Necrosis

- **Fibrinoid Necrosis** เกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายเอง ทำให้มีการตายของเนื้อเยื่อ Connective Tissue เช่น โรค SLE, โรค Rheumatic fever, โรค Polyarteritis nodosa เป็นต้น พยาธิสภาพดังกล่าวจะเกิดที่ผนังของหลอดเลือด โดยจะพบว่า ผนังของหลอดเลือดจะถูกแทนที่ด้วยโปรตีนของสารสีชมพู และอาจจะพบ Fibrinoid Necrosis ของ Arterioles ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รุนแรงได้



Gangrene

Gangrene คือศัพท์ทางคลินิกที่ใช้เรียก กรณีที่มีการตายของเนื้อเยื่อจำนวนมาก (Extensive Tissue Necrosis) แบ่งออกเป็น

- **Dry gangrene**
- **Wet gangrene**

- **Dry gangrene;** เกิดจากการขาดเลือด เช่น กรณีหลอดเลือดแดงอุดตัน โดยมักจะกับแขนขา ทำให้เกิด Coagulative Necrosis ของเนื้อเยื่ออย่างมาก บริเวณเนื้อตายมีสีดำแห้ง และแยกจากเนื้อเยื่อปกติได้ชัดเจน และมักจะไม่มี การติดเชื้อ การรักษาจำเป็นที่จะต้องตัดเนื้อเยื่อที่ตายทิ้ง เรียกวิธีการดังกล่าวว่า Debridement
- **Wet gangrene;** เกิดจากการขาดเลือดเช่นกัน ร่วมกับการติดเชื้อในภายหลัง ทำให้บริเวณเนื้อตายบวมแดง แยกจากเนื้อเยื่อปกติได้ไม่ชัดเจน และอาจจะมี Liquefactive Necrosis ของเนื้อตายร่วมด้วยเนื่องจากมีปฏิกิริยาการอักเสบ ทำให้มีการย่อยสลายเนื้อเยื่อที่ตายแล้วโดย เอนไซม์ที่ได้จากเซลล์อักเสบ โดยเฉพาะ Neutrophils



Intestinal Gangrene

Gangrene Foot



ผลกระทบทางคลินิกเมื่อเกิด Necrosis (Clinical Effects of Necrosis)

Abnormal Function

Bacterial Infection

Release of Contents of Necrotic Cells

Systemic effects

Local effects

- **Abnormal Function**

เมื่อเซลล์ตาย ผลตามมาก็คือ การทำหน้าที่ของเซลล์นั้นเสียไป และอาการทางคลินิกอันเนื่องจากการที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อหรืออวัยวะดังกล่าวไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ เช่น

- กรณีผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างรุนแรง ทำให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (ที่ปกติ) นำเลือดไปเลี้ยงร่างกายไม่เพียงพอ เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในที่สุด เป็นต้น

อย่างไรก็ตามอาการทางคลินิกยังขึ้นกับ ชนิดของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ตาย ปริมาณของเนื้อเยื่อที่ตาย และ ปริมาณเนื้อเยื่อปกติที่ยังคงเหลืออยู่ นั้นสามารถทำงานทดแทนได้หรือเปล่า

- กรณีการขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง ทำให้เนื้อสมองส่วน Motor Cortex เพียงบางส่วนตาย แม้จะเป็นพื้นที่ที่ไม่มาก แต่ก็ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการกล้ามเนื้อไม่มีแรง หรือ Muscle paralysis ได้ หรือ
- กรณีกล้ามเนื้อหัวใจตายในปริมาณไม่มาก ก็อาจจะไม่มีผลทางคลินิกได้ หรือ
- ผู้ป่วยที่ไตข้างใดข้างหนึ่งขาดเลือดเลี้ยงจนทำให้เนื้อไตตายเกือบทั้งหมด แต่ผู้ป่วยก็ยังไม่มีอาการ ไตวาย เนื่องจากไตข้างที่เหลือสามารถทำงานทดแทน

นอกจากการทำงานที่เสียไปแล้ว บางครั้งอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นค่อนข้างหลากหลาย เช่น

- การตายของเนื้อสมองหย่อมเล็ก ๆ อาจจะเป็นแหล่งกำเนิดกระแสไฟฟ้า ทำให้ผู้ป่วยชักได้ หรือ
- การที่มีบางส่วนของลำไส้ตาย ทำให้การบีบตัวของลำไส้บริเวณดังกล่าวเสียไป เกิดการอุดตันของลำไส้ หรือ
- ผู้ป่วยที่มีการตายของเนื้อปอด และ มีเลือดออกที่บริเวณเนื้อตายทำให้ไ้เป็นเลือด

- **Bacterial Infection**

เมื่อมีเนื้อตาย สิ่งก็ตามมาก็คือ การติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย ทำให้อาการแย่ลง นอกจากนั้นเชื้อโรคอาจจะแพร่กระจายไปตามกระแสเลือดและน้ำเหลือง ทำให้ติดเชื้อรุนแรงได้

- **Release of Contents of Necrotic Cells**

เมื่อมีการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ผลก็คือโปรตีนหรือเอนไซม์ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะหลุดเข้าสู่กระแสเลือด เช่น MB isoenzyme ของ Creatinine kinase ซึ่งจะพบเฉพาะเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเท่านั้น ดังนั้นการที่มีเอนไซม์ดังกล่าวในเลือดเพิ่มสูงขึ้น แสดงว่ามีกล้ามเนื้อหัวใจตาย เป็นต้น

- **Systemic effects**

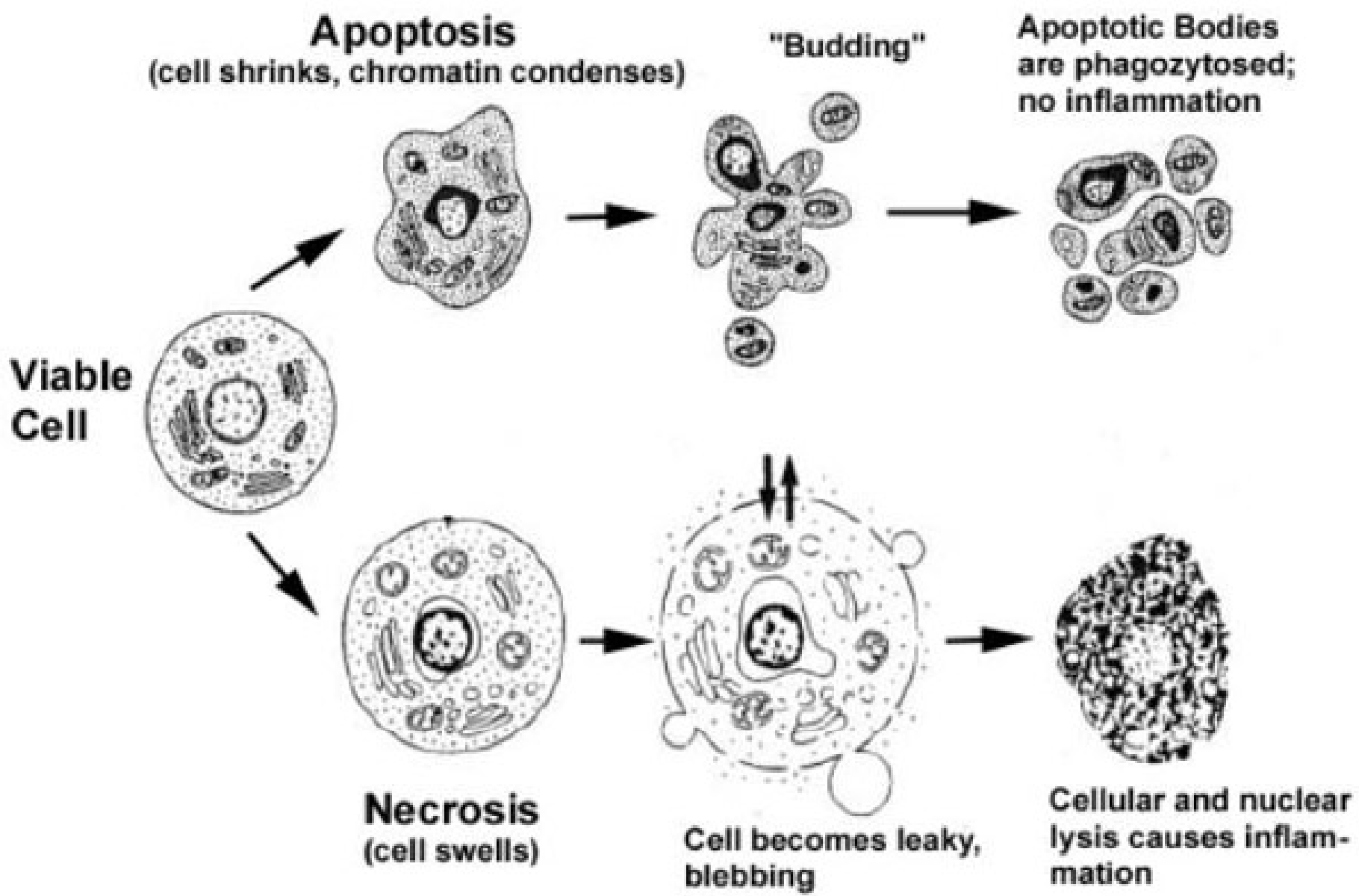
เมื่อเซลล์ตายจะมีการหลั่งสาร Pyrogens ออกจากเซลล์ที่ตายแล้ว และมีการกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบผลทำให้เกิดไข้ (Fever)

- **Local effects**

เมื่อมีการตายของเซลล์เยื่อบุทำให้เกิดแผลและมีเลือดออกจากบริเวณเนื้อตายได้ ดังนั้น Local effects จะขึ้นกับความรุนแรงและตำแหน่งของเนื้อตาย

การตายของเซลล์แบบ Apoptosis

- เป็นการตายของเซลล์เดี่ยว ๆ เมื่อหมดอายุขัยตามที่กำหนดไว้ ซึ่งเรียกว่า **Programmed cell death**
- เป็นกระบวนการที่เกิดภายในเซลล์เอง โดยไม่เกี่ยวข้องกับ Pathologic stimuli มากกระทำ และ ในช่วงเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ตามปกติ พบว่าเซลล์ที่เกิดขึ้นแล้วตายไปเองก็เป็นเซลล์ตายแบบ Apoptosis เช่นเดียวกัน
- อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบว่า Apoptosis ที่อาจเกิดจาก Pathologic stimuli ได้ โดยที่ Stimuli ดังกล่าวอาจจะไม่รุนแรงพอที่จะทำให้เกิดการตายแบบ Necrosis



Four phases of Apoptosis

1. Induction / Signalling phase

เซลล์จะได้รับ signal จากทั้ง death induced signals และ cell survival signals ถ้า death induced signals นั้นแรงกว่าหรือเด่นกว่าจะทำให้มีการกระตุ้นให้เกิด apoptosis ทั้งนี้ BCL-2 เป็น anti apoptotic protein

2. Effector phase

หลังจากมี signals กระตุ้น apoptosis แล้วภายในเซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลงโดยเริ่มจากการเพิ่ม Mitochondria permeability และสารที่เกี่ยวข้องจะออกจาก mitochondria เข้าสู่ cytoplasm และกระตุ้นโปรตีนที่เกี่ยวข้องที่อยู่ใน cytoplasm ตามลำดับ

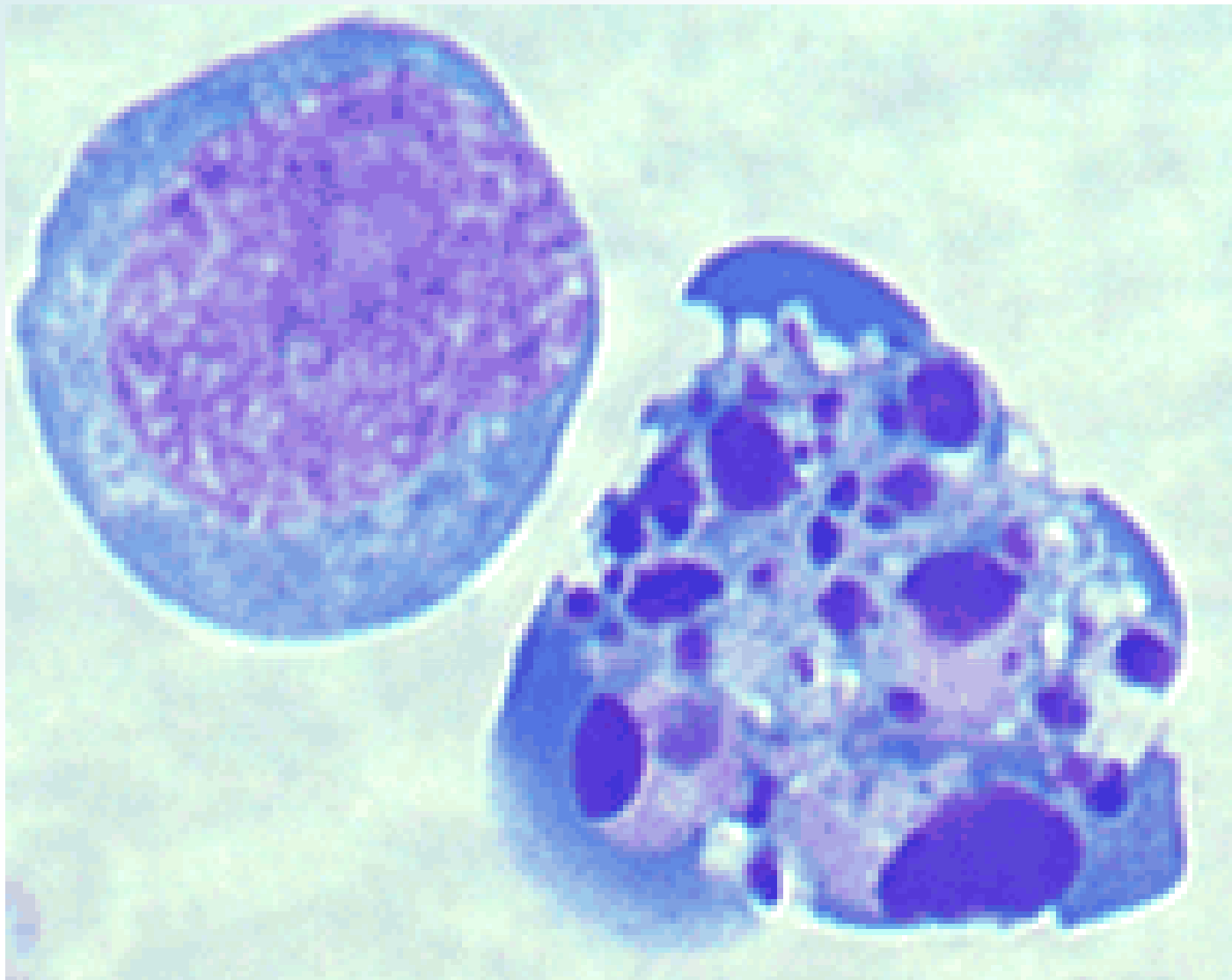
3. Degradation phase

เอนไซม์ที่อยู่ภายใน cytoplasm จะถูกกระตุ้น โดยเฉพาะ Caspases ซึ่งเอนไซม์กลุ่มนี้จะย่อย DNA และ proteins ต่าง ๆ รวมถึงการมีการปรากฏของ phosphatidylserine ที่ outer membrane ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นใน nucleus จะเริ่มปรากฏให้เห็นได้ทางกล้องจุลทรรศน์

4. Phagocytic phase

เมื่อเซลล์แตกออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ และการที่มี phosphatidylserine ที่ outer membrane นำไปสู่การกระตุ้นเซลล์ macrophages และ เซลล์ข้างเคียงมาเก็บกิน ชิ้นส่วนของเซลล์นั้น Apoptotic bodies โดยปราศจากการอักเสบ

Apoptosis



นำมาจาก www.eirx.com/

PATHOLOGY OF CALCIFICATION

เป็นความผิดปกติอันเนื่องจากการสะสมแร่ธาตุจำพวก Calcium salt ในเซลล์หรือเนื้อเยื่อ โดยมากเป็นผล
เนื่องจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นมีพยาธิสภาพ หรือ มีความผิดปกติของร่างกาย ซึ่งมี 2 แบบคือ

- **Dystrophic calcification**
- **Metastatic calcification**

Dystrophic calcification

- เป็นการสะสมแร่ธาตุจำพวก Calcium salt ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว โดยไม่สัมพันธ์กับปริมาณของ Calcium ในเลือด ทั้งนี้ Dystrophic calcification มักจะเกิดในบริเวณที่มีการตายของเซลล์หรือเนื้อเยื่อทั้งแบบ Coagulative, Caseous และ Liquefactive type

- ดังนั้นมักจะพบการสะสมของ Calcium salt ที่ผนังเส้นเลือดแดงที่มีพยาธิสภาพ เรียกว่า Atheroma โดยเฉพาะในผู้ป่วย Advanced atherosclerosis ทำให้เส้นเลือดแดงนั้นแข็งและขาดความยืดหยุ่น
- และมักจะพบการสะสมของ Calcium salt ที่ลิ้นหัวใจของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจ เช่น Rheumatic heart disease ส่งผลต่อการปิด - เปิดของลิ้นหัวใจ

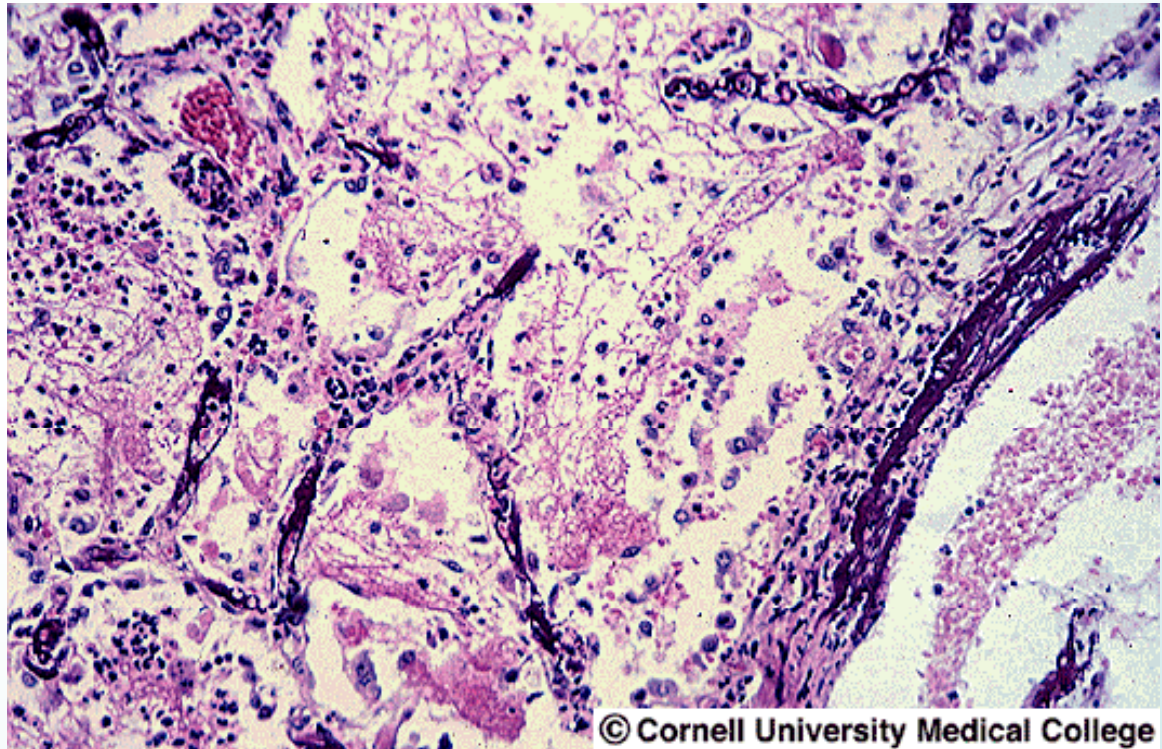
Calcinosis

- เป็นภาวะที่พบไม่บ่อยนัก หมายถึง แคลเซียมไป deposit ที่ skin และ subcutaneous tissue หรือบางครั้งพบใน deeper tissue เช่น กล้ามเนื้อและ tendons ซึ่งจะทำให้เกิดการเคลื่อนไหวลำบาก (interference of motor function) ตัวอย่างของ localized form ของ calcinosis อีกอันหนึ่งที่น่าจดจำก็คือ Myositis ossificans



METASTATIC CALCIFICATION

- เป็นการสะสมแร่ธาตุจำพวก Calcium salt ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิตอยู่หรือปกติ โดยการสะสมดังกล่าวจะเกิดขึ้นในภาวะที่มีปริมาณของ Calcium ในเลือดสูง เรียกว่า **Hypercalcemia**



© Cornell University Medical College

ภาวะ Hypercalcemia เกิดจากสาเหตุหลัก ๆ 4 ประการ คือ

1. การเพิ่มการหลั่ง Parathyroid hormone (PTH) ร่วมกับการสลายของกระดูก เช่น เนื้องอกของต่อมพาราไธรอยด์ หรือเนื้องอกอื่น ๆ ที่มีการสร้างสารออกฤทธิ์เหมือนกับ Parathyroid hormone
2. กระดูกมีพยาธิสภาพทำให้มีการทำลายของเนื้อกระดูก เช่น ในมะเร็งของเม็ดเลือดขาว Multiple myeloma และ การที่มีมะเร็งจากอวัยวะอื่น ๆ แล้วกระจายมาที่กระดูก เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น
3. Vitamin D- related disorders ภาวะที่มี Calcium ในเลือดสูงเนื่องจากมีความไวต่อ Vitamin D จะพบในเด็กทารก
4. ภาวะไตวาย (Renal failure) ทำให้มีการสะสมและคั่งของ Phosphate ในเลือด ทำให้เพิ่มการหลั่ง PTH เกิด Secondary hyperparathyroidism

A photograph of a calico cat lying on its side on a light-colored, textured couch. The cat has white fur with patches of orange and black. Its front paws are extended forward, and its hind legs are also extended. The cat's head is turned slightly towards the camera. The background shows the cushions of the couch. The text "จบการบรรยาย" is overlaid in the center of the image in a bold, yellow font.

จบการบรรยาย