

พยาธิวิทยาของเซลล์และเนื้อเยื่อ (Cellular Pathology)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง จุลินทร สำราญ
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทนำ

เซลล์ในร่างกายมีหลายชนิด ขึ้นกับลักษณะทางโครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์นั้นๆ แม้ว่าเซลล์ชนิดแตกต่างกัน แต่โดยพื้นฐานเซลล์ทุกเซลล์จะพยายามรักษาสมดุล (Homeostasis) เพื่อความอยู่รอดและทำหน้าที่ได้อย่างปกติและ การที่เซลล์หนึ่งๆจะคงอยู่อย่างปกติสุขได้นั้นขึ้นกับปัจจัยทั้งภายในและภายนอก ปัจจัยภายในเซลล์จะถูกกำหนดหรือควบคุมโดยสารพันธุกรรม ส่วนปัจจัยภายนอก ได้แก่ ปริมาณของอาหารและสารที่จำเป็น สภาพแวดล้อมภายนอกและเซลล์ข้างเคียง

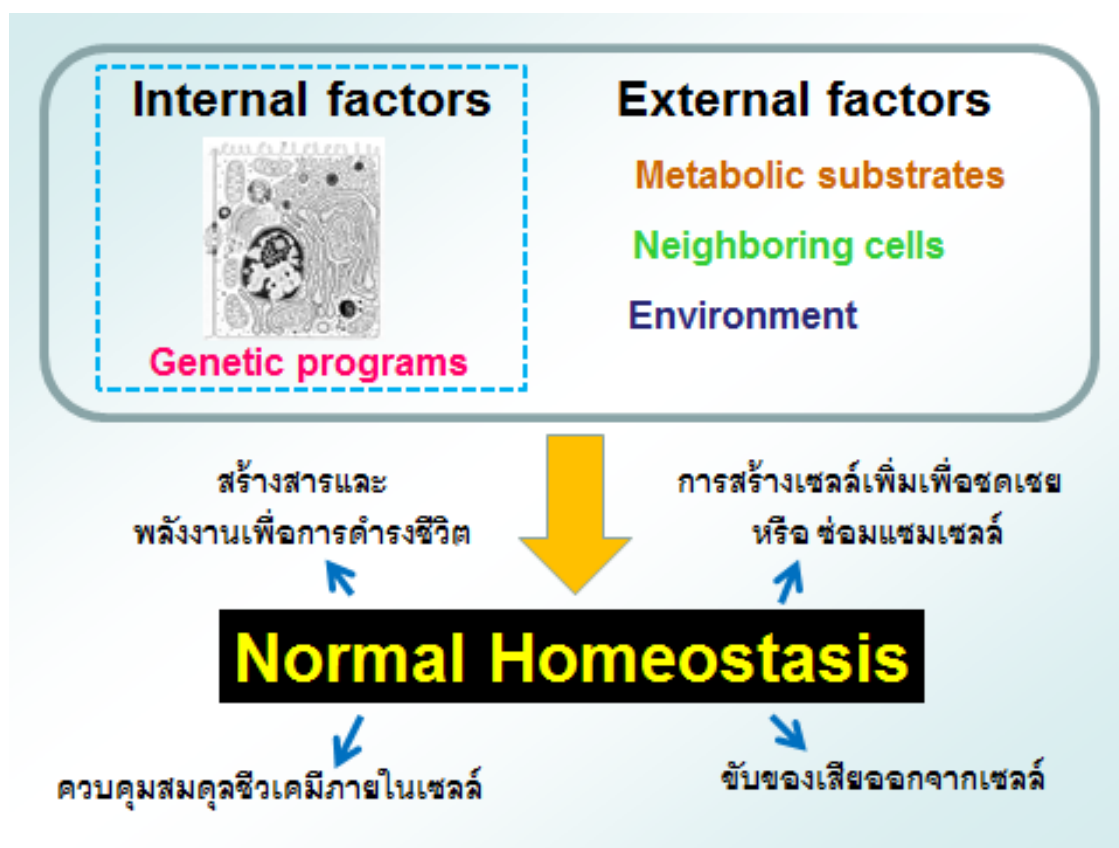


Diagram 1: ปัจจัยที่มีผลต่อ Homeostasis ของเซลล์

ดังจะเห็นว่าเซลล์ที่อยู่ในสมดุลทำหน้าที่พื้นฐานเพื่อความอยู่รอดของเซลล์ได้ นั่นคือ

- เซลล์สามารถสร้างสารและพลังงานเพียงพอ
- เซลล์สามารถรักษาหรือควบคุมสมดุลชีวเคมีภายในได้อย่างได้เหมาะสม
- เซลล์สามารถสร้างเซลล์เพิ่มเพื่อชดเชย หรือ ซ่อมแซมเซลล์ได้
- เซลล์สามารถขับของเสียออกจากเซลล์ได้

การตอบสนองของเซลล์ (Cellular response) ต่อ Stimuli

ในธรรมชาติ เซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายมีโอกาสที่จะถูกรบกวนหรือกระตุ้นโดย สิ่งเร้า (stimuli) ได้ตลอดเวลา การตอบสนองของเซลล์ในแต่ละเซลล์ขึ้นอยู่กับ

- ชนิดของเซลล์
- ชนิดและความรุนแรงของสิ่งเร้า (stimuli)
- ระยะเวลาที่เซลล์สัมผัสกับสิ่งเร้า (stimuli)

ดังนั้น เซลล์ในร่างกายแต่ละชนิด จะมีการตอบสนองต่อสิ่งเร้า (stimuli) หนึ่งๆ เร็วช้าแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น ภาวะร่างกายขาดกลูโคส ทำให้เซลล์ขาดพลังงาน-ATP เซลล์สมองจะมีการตอบสนองที่เร็วกว่าเซลล์กล้ามเนื้อลาย เนื่องจากเซลล์สมองมี High metabolic rate

นอกจากนั้นเซลล์ในร่างกายอาจจะแบ่งชนิดตามความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้เป็น 3 ชนิดคือ

1. **Labile cells** ได้แก่ เซลล์ผิวหนัง เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ และ เซลล์ไขกระดูก ซึ่งโดยปกติเซลล์เหล่านี้จะมีอายุขัยสั้น (short life span) สามารถเพิ่มจำนวนทดแทนเซลล์ที่หมดอายุขัยไปแล้วได้ตลอด
2. **Stable cells** ได้แก่ เซลล์ตับ และ เซลล์กระดูก (Osteoblasts) ซึ่งโดยปกติเซลล์เหล่านี้จะไม่เพิ่มจำนวน แต่จะมีการสร้างทดแทนเซลล์ ส่วนที่ถูกทำลายหรือหายไป
3. **Permanent cells** ได้แก่ เซลล์ประสาท (Neuron) เซลล์กล้ามเนื้อลาย (Skeletal myocytes) และ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Cardiac myocytes) ปกติเซลล์เหล่านี้สามารถเพิ่มจำนวนได้เฉพาะระยะตัวอ่อนเท่านั้น ดังนั้นแม้จะมีการตายหรือหายไป ก็ไม่สามารถเพิ่มจำนวนหรือทดแทนได้อีก

ชนิดและความรุนแรงของสิ่งเร้า (stimuli) เป็นปัจจัยที่สำคัญ ต่อ การตอบสนองของเซลล์ เป็นได้ทั้ง สิ่งเร้าจากภายนอกร่างกาย หรือ External Stimuli เช่น อุบัติเหตุ ถูกรถสิบล้อชน ซึ่งเป็นสิ่งเร้าทางกายภาพ (Physical stimuli) ที่รุนแรงมากทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อบาดเจ็บในปริมาณมาก เป็นสาเหตุให้เสียชีวิตทันที และ สิ่งเร้าจากร่างกายเอง หรือ Internal Stimuli เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมบางอย่างทำให้ร่างกายขาดเอนไซม์ที่สำคัญในขบวนการเมตาบอลิซึมจนทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายในที่สุด เป็นต้น

ระยะเวลาที่เซลล์สัมผัสกับสิ่งเร้า (stimuli) เช่น กรณีเส้นเลือดโคโรนารี (Coronary artery) อุดกั้น ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยง ถ้าการอุดกั้นนั้นเกิดขึ้นไม่เกิน 15 นาที เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่เลี้ยงด้วยเส้นเลือดดังกล่าวก็จะบาดเจ็บไม่มาก สามารถปรับสภาพปกติได้ภายหลังจากมีเลือดมาเลี้ยง แต่ถ้าการอุดกั้นเกิดขึ้นนานกว่า 1 ชั่วโมง ผลที่เกิดขึ้นตามมาก็คือ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตายบริเวณนั้นจะตาย เป็นต้น

จาก Diagram 2 สรุปได้ว่า การตอบสนองของเซลล์ที่เกิดขึ้นมีหลายรูปแบบ ขึ้นอยู่กับ ชนิดของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นหรือรบกวน ชนิดและความรุนแรงของสิ่งเร้า (stimuli) และระยะเวลาที่สัมผัสกับสิ่งเร้า (stimuli) โดยปกติเซลล์ในร่างกายต้อง

สัมผัสกับ สิ่งเร้า (stimuli) ต่างๆ ตลอดเวลา ถ้าสิ่งเร้า (stimuli) มีความรุนแรงน้อย และเกิดขึ้นอย่างช้าๆ เซลล์บางชนิดสามารถปรับตัวเพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บ ณ สถานการณ์นั้นๆ เรียกภาวะนั้นว่า Cellular adaptation ยกตัวอย่าง นักเพาะกายที่ต้องยกน้ำหนักมากขึ้นเรื่อยๆ เป็นผลให้เซลล์กล้ามเนื้อลายที่รับน้ำหนักเพิ่มขึ้นนั้น ปรับตัวเพื่อความอยู่รอดและหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บ โดยเซลล์กล้ามเนื้อลายนั้น เพิ่มปริมาณไฟเบอร์ภายในเซลล์ ทำให้เซลล์มีขนาดโตขึ้น (Hypertrophy) แต่ถ้าการรับน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของกล้ามเนื้อลายนั้น เกิดขึ้นเร็วและปริมาณน้ำหนักนั้นมากเกินไป จะส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อลายบาดเจ็บ หรือ ตายได้ เป็นต้น

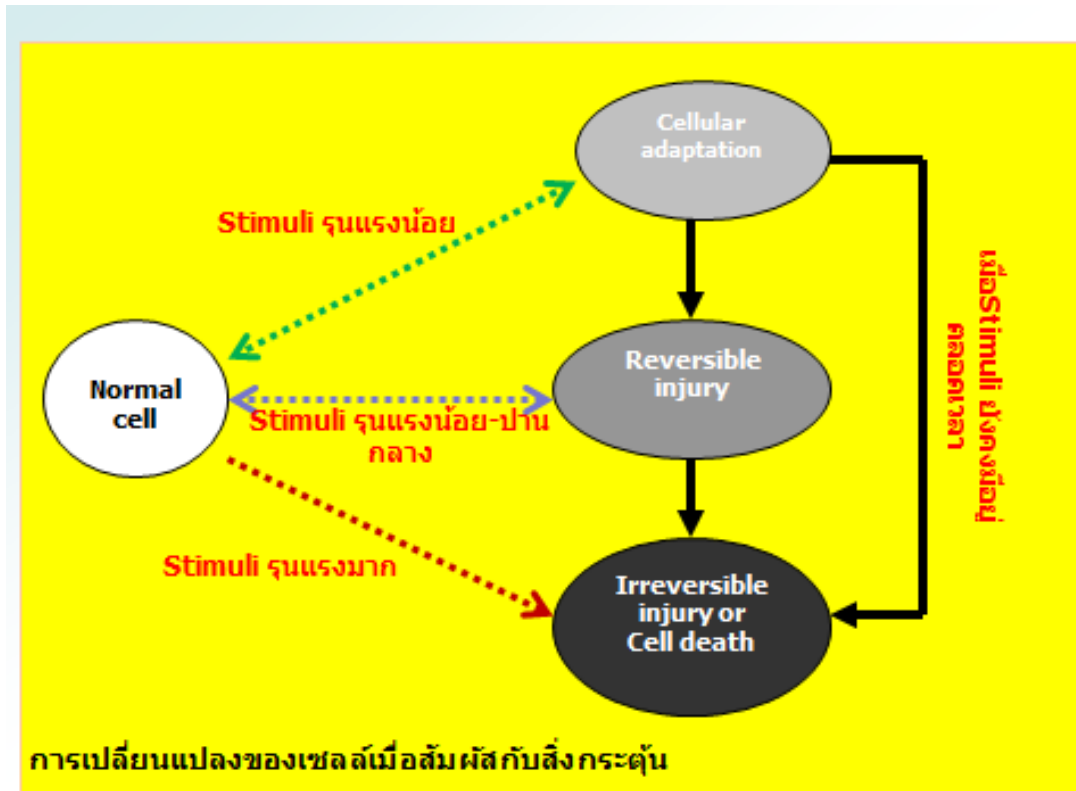


Diagram 2: การตอบสนองของเซลล์ ต่อ สิ่งเร้า (stimuli)

ถ้าสิ่งเร้า (stimuli) มีความรุนแรงมาก เซลล์ไม่สามารถปรับตัวได้ จะทำให้เซลล์บาดเจ็บ เรียกว่า Cellular injury การบาดเจ็บของเซลล์ที่ไม่รุนแรงมากและเซลล์สามารถเปลี่ยนแปลงกลับสู่ภาวะปกติได้ เรียกว่า Reversible injury (Non-lethal injury) แต่ถ้า สิ่งเร้า (stimuli) นั้นรุนแรงมาก หรือ เกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นเวลานาน ทำให้เซลล์บาดเจ็บรุนแรงแบบถาวร จนเป็นผลให้เซลล์ตาย เรียกว่า Irreversible injury (Lethal injury)

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่อธิบายใน Diagram 2 เป็นเพียงส่วนหนึ่ง ของการตอบสนองของเซลล์ ต่อ สิ่งเร้า (stimuli) แต่การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ที่เกิดขึ้นเนื่องจาก เมตาบอลิซึมภายในเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงจากปกติ หรือ ความผิดปกติทางพันธุกรรม ที่เกิดขึ้นอย่างช้าๆและเรื้อรัง (Chronic) ทำให้เซลล์มีการตอบสนองโดยการสะสมสารบางอย่างภายในเซลล์มากขึ้น เรียกว่า Intracellular accumulation หรือ มีการสะสมของแคลเซียมในเนื้อเยื่อ ที่เรียกว่า Calcification และสุดท้ายการที่เซลล์แก่ตัว เชื่อว่าส่วนหนึ่งเกิดจากการสะสมการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ เนื่องจากการตอบสนองต่อสิ่งเร้า (stimuli) ไม่รุนแรงที่เกิดขึ้นตลอดชีวิต ดังนั้น สิ่งเร้า (stimuli) แม้ไม่รุนแรงจนเป็นเหตุให้เซลล์ตาย จะทำให้ Organelles ต่างๆ และ ส่วนประกอบภายในเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า Subcellular response

โดยสรุป รูปแบบการตอบสนองของเซลล์ ต่อ สิ่งเร้า (stimuli) ที่เกิดขึ้น คือ

1. การปรับตัวของเซลล์ (Cellular Adaptation)
2. การบาดเจ็บของเซลล์ (Cell Injury)
 - Reversible cell injury
 - Irreversible cell injury and Cell Death: Necrosis และ Apoptosis
3. การสะสมของสารภายในเซลล์ (Intracellular accumulation)
4. การสะสมของแคลเซียมในเนื้อเยื่อ (Calcification)
5. การแก่ของเซลล์ (Cellular Aging)

สิ่งเร้า (Stimuli)

สิ่งเร้า หรือ Stimuli อาจจะเป็นสิ่งเร้าที่ไม่ได้ก่อโรคหรือพยาธิสภาพ ที่เรียกว่า Physiologic stimuli หรือ อาจจะเป็น สิ่งเร้าที่ก่อโรคหรือที่เกิดจากการเป็นโรค ที่เรียกว่า Pathologic stimuli และส่วนใหญ่การปรับตัวของเซลล์ หรือ Cellular adaptation จะเป็นผลจาก Physiologic stimuli แต่อาจจะพบว่า Pathologic stimuli บางอย่างที่ไม่รุนแรง และเกิดขึ้นอย่างช้าๆ เซลล์สามารถปรับตัวได้ และไม่บาดเจ็บ

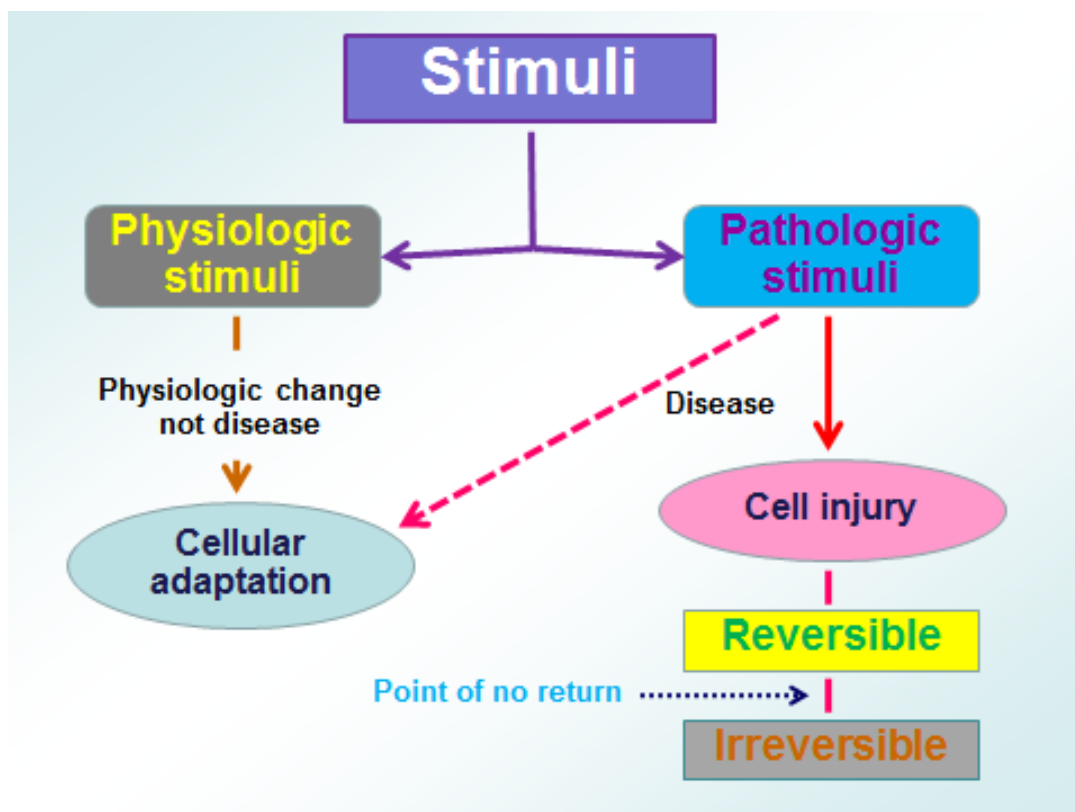


Diagram 3: ชนิดของสิ่งเร้า (Types of Stimuli)

ในขณะที่ Pathologic stimuli ส่วนใหญ่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ และ ถ้า stimuli นั้นรุนแรงมาก และ เกิดขึ้นต่อเนื่องจะทำให้เซลล์บาดเจ็บรุนแรงมาก จนตายในที่สุด

Pathologic stimuli ที่เป็น สาเหตุทำให้เซลล์บาดเจ็บหรือตายมีมากมายหลายชนิด เป็นได้ทั้งสาเหตุภายนอกร่างกาย หรือ External Stimuli และ เกิดจากปัจจัยภายในร่างกายเอง หรือ Internal Stimuli หรือ เป็นสิ่งเร้า (stimuli) ที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บโดยตรง - Direct injury ดังเช่น รถชน ไฟฟ้า ไฟไหม้ น้ำร้อนลวก เป็นต้น หรือ เป็นสิ่งเร้า (stimuli) ที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บทางอ้อม - Indirect injury เช่น เมื่อตับวาย ทำให้มีการสะสมของเสียบางอย่าง จนทำให้เกิดการผิดปกติของโครงสร้างและหน้าที่ของสมองตามมา ที่เรียกว่า Hepatic encephalopathy เป็นต้น

การปรับตัวของเซลล์ (Cellular Adaptations)

เมื่อถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (Stimuli) ไม่ว่าจะ เป็น Physiologic stimuli หรือ Pathologic stimuli เซลล์ดังกล่าวจะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและภาวะสมดุลในเซลล์ใหม่ เพื่อตอบสนองต่อสิ่งเร้า (Stimuli) ดังนั้นเซลล์ที่มีการปรับตัว หรือ Adaptation จะสามารถคงอยู่และไม่บาดเจ็บ แม้ในสภาพที่มีการปรับสู่ภาวะสมดุลใหม่นั้นไม่เหมือนเดิม แต่เซลล์สามารถดำรงอยู่และทำหน้าที่เหมาะสมกับภาวะที่มี สิ่งเร้า (Stimuli) มากกระตุ้นหรือรบกวน และเมื่อสิ่งเร้า (Stimuli) หดไป เซลล์ดังกล่าวสามารถกลับคืนสู่ภาวะสมดุล หรือ สภาพเดิมได้ (ดังจะเห็นได้จากใน Diagram 1 การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเป็นแบบลูกศรสองทาง)

Hypertrophy

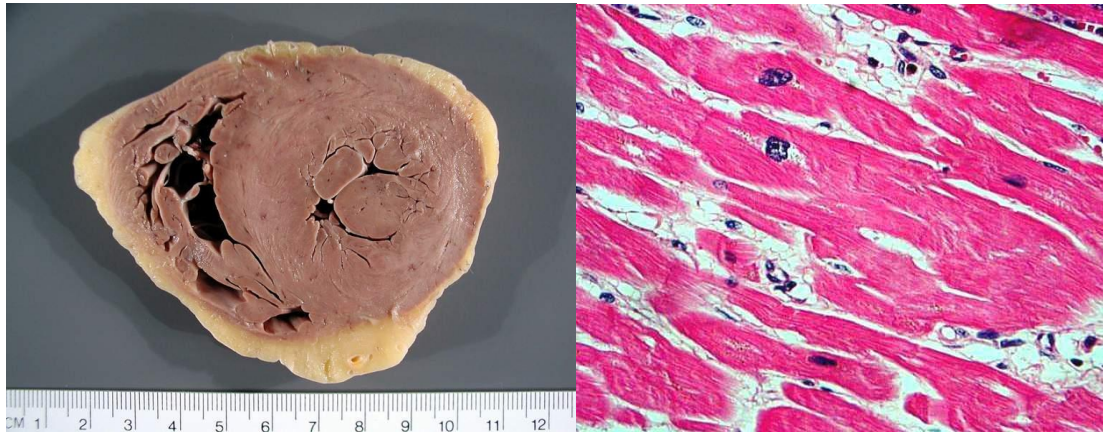
คือ การปรับตัวของเซลล์โดยการเพิ่มขนาด (Increase in cell size) ในภาวะที่สัมพันธ์กับสิ่งเร้า ที่ต้องการให้เซลล์ทำงานเพิ่มขึ้น (Increase functional demands) ดังนั้นถ้าเป็นเซลล์ที่ยังสามารถแบ่งตัวได้ จะปรับตัวโดยการเพิ่มทั้งขนาดและจำนวนของเซลล์ แต่ เซลล์ที่ไม่สามารถแบ่งตัวได้อีก (Permanent cells) จะปรับตัวโดยการเพิ่มขนาด ทำให้ เนื้อเยื่อ และ อวัยวะนั้นมีขนาดใหญ่ขึ้นตาม

ภาวะ Hypertrophy เกิดขึ้นได้ทั้งจาก Physiologic และ Pathologic stimuli

Hypertrophy ที่เป็น Physiological hypertrophy ได้แก่ กรณีนักเพาะกายที่มีการเพิ่มขนาดของกล้ามเนื้ออย่างต่อเนื่อง โดยการยกน้ำหนัก หรือ กรณีคนทำงานหนัก กล้ามเนื้อลายจะโตใหญ่ขึ้นเพื่อ หลีกเลี่ยงการบาดเจ็บจากงานหนัก หรือ ในระยะตั้งครรภ์ ผลของฮอร์โมนทำให้กล้ามเนื้อมดลูกมีขนาดใหญ่ขึ้น ส่งผลให้มดลูกใหญ่ขึ้นรองรับตัวอ่อนที่โตขึ้นในครรภ์ เป็นต้น

Hypertrophy ที่เป็น Pathologic hypertrophy ได้แก่

- กรณีผู้ป่วยความดันโลหิตสูงเรื้อรัง ได้รับการรักษาหรือทานยาไม่ต่อเนื่อง กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricle) ต้องทำงานหนักเพื่อออกแรงสูบฉีดโลหิตเข้าสู่ Aorta ที่มีแรงดันเลือดสูง ผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโตขึ้นและหนาขึ้น
- ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจ aortic ตีบ (Aortic valve stenosis) กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricle) ต้องออกแรงสูบฉีดโลหิตผ่านลิ้นหัวใจ ผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโตขึ้นและหนาขึ้น เป็นต้น



Picture 1: Left ventricular hypertrophy ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงเรื้อรัง

จากภาพตัดขวางของหัวใจ พบว่า ความหนาของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายเพิ่มขึ้น ร่วมกับมีการลดขนาดห้องของหัวใจด้วย และจากการสังเกตกล้ามเนื้อหัวใจผ่านกล้องจุลทรรศน์ พบว่าขนาดของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโตขึ้น ร่วมกับการขยายขนาดของนิวเคลียสทำให้มีรูปร่างเป็นสี่เหลี่ยมผืนผ้า (Rectangular-shaped nuclei)

- ในบางครั้งการปรับตัวของเซลล์ที่เกิดขึ้น อาจจะไม่ส่งผลให้เซลล์โตขึ้นชัดๆ แต่จะพบการเปลี่ยนแปลงของ organelle บางอย่างภายในเซลล์ – selective hypertrophy ดังเช่น ผู้ป่วยโรคลมชัก ที่รับประทานยา Barbiturate เป็นประจำ จะพบ Endoplasmic reticulum ในเซลล์ตีบมีขนาดใหญ่ขึ้น – Hypertrophy of ER ซึ่งเป็นผลจากการที่เซลล์ปรับตัว มีการเพิ่มปริมาณของเอนไซม์ cytochrome P-450 เพื่อทำลายหรือสลายยา Barbiturate ส่งผลให้ต้องเพิ่มปริมาณยา Barbiturate ในการควบคุมอาการชักของผู้ป่วย

Hyperplasia

เป็นกลไกการปรับตัวของเซลล์เพื่อการตอบสนองต่อสิ่งเร้า (Stimuli) ที่ต้องการให้เซลล์ทำงานเพิ่มขึ้น (Increase functional demands) โดยเซลล์ที่ถูกกระตุ้นนี้มีความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ ดังนั้นจึงเกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (Increase in cell number) จนเกิดการขยายขนาดของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะตามมา อย่างไรก็ตาม ถ้ามีการกำจัดสิ่งเร้า (Stimuli) หรือเมื่อสิ่งเร้า (Stimuli) หายไป เซลล์ก็จะฝ่อไป เนื้อเยื่อหรืออวัยวะจะเปลี่ยนแปลงกลับสู่สภาพปกติได้

ภาวะ **Hyperplasia** เกิดขึ้นได้ทั้งจาก **Physiologic** และ **Pathologic stimuli**

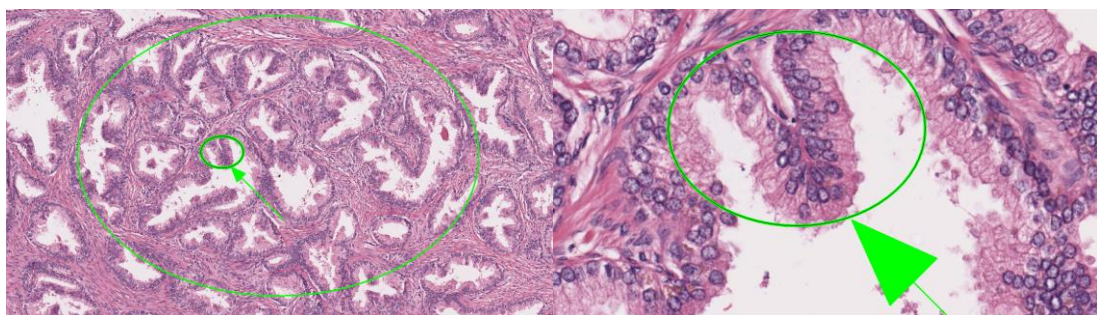
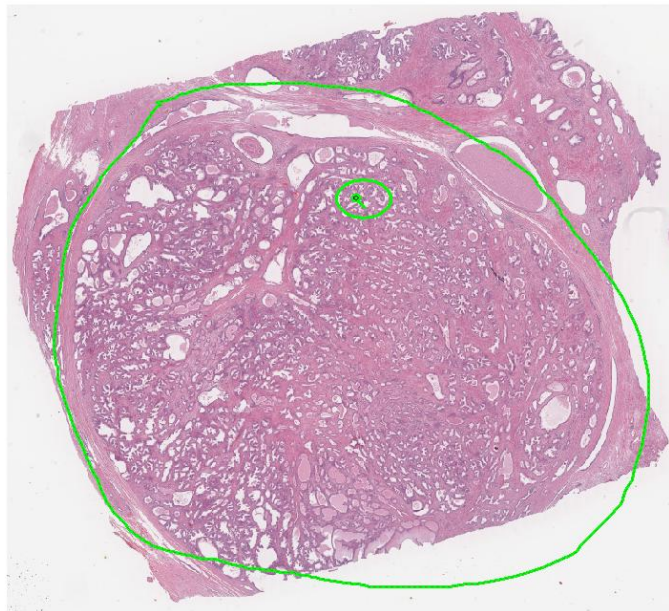
ภาวะ **Hyperplasia** ที่เป็น **Physiological hyperplasia** ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูกในช่วงครึ่งแรกของ Menstrual cycle ร่างกายหลังฮอร์โมน Estrogen ปริมาณมาก ผลของฮอร์โมนจะกระตุ้นเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ ทั้งเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่อยู่รอบๆ ต่อมาและทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น เรียกว่า Proliferative endometrium (และต่อมาภายหลังจากไข่ตก ฤทธิ์ของฮอร์โมน Progesterone ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกมีการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า Secretory endometrium เมื่อไข่ไม่ได้รับการผสม ฮอร์โมนต่างๆ จะลดลง ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกจะหลุดลอกออกเป็นประจำเดือน)

ภาวะ **Hyperplasia** ที่เป็น **Pathologic hyperplasia** ได้แก่

- Pathological hyperplasia ของ เซลล์ผิวหนังชั้น Epidermis หรือ Squamous epithelium เรียกว่า Squamous hyperplasia มักเกิดจากการระคายเคือง หรือ การอักเสบที่ผิวหนังอย่างเรื้อรัง (Chronic dermatitis) จนทำให้เซลล์ผิวหนัง

ชั้น Epidermis ดังกล่าว เพิ่มจำนวนและทำให้ผิวหนังชั้น Epidermisหนาตัวขึ้น นอกจากนั้น การติดเชื้อ Human Papilloma virus ทำให้ผิวหนังหรือเยื่อบุชนิด Squamous mucosa มีการเพิ่มจำนวนของ Squamous cells ได้ซึ่งเรียกว่า Viral wart หรือ Verruca vulgaris

- Pathological hyperplasia ของ ต่อมลูกหมาก ซึ่งเกิดเนื่องจากปริมาณของ ฮอโมนเพศชาย - Testosterone และ Metabolite ของ Testosterone นั้นคือ Dihydroxytestosterone (DHT) ที่สามารถจับกับ androgen receptor ที่เซลล์เยื่อบุต่อมลูกหมากและเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ผลทำให้มีการสร้าง growth factors ต่างๆ มากกระตุ้นให้เซลล์ดังกล่าวเพิ่มจำนวน และทำให้ต่อมลูกหมากโตจนทำให้เกิดเบียดทางเดินปัสสาวะในส่วนที่ผ่านต่อมลูกหมากนั้น-Prostatic urethra เกิดอาการปัสสาวะลำบาก การเพิ่มจำนวนของเซลล์บุต่อมและการเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำให้เกิดเป็นก้อน (Nodule) ขึ้นในต่อมลูกหมาก ซึ่งเรียกว่า Nodular hyperplasia of Prostate gland หรือ Benign prostatic hyperplasia.



Picture 2: Hyperplasia ของเซลล์บุต่อมลูกหมากในผู้ป่วยต่อมลูกหมากโต

จากภาพทางกล้องจุลทรรศน์พบว่าการเพิ่มจำนวนเซลล์เยื่อบุ ทำให้เซลล์เบียดกัน และมีการยื่นของเซลล์เยื่อบุดังกล่าวเข้าไปในช่องภายในต่อมมีลักษณะคล้ายนิ้วมือเรียกว่า Pseudopapillae

- ในเพศหญิง ภาวะที่ฮอโมน Estrogen และ Progesterone ไม่สมดุลกัน ทำให้มีปริมาณของฮอโมน Estrogen เพิ่มกว่าปกติจะส่งผลให้เซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกเพิ่มจำนวนมากขึ้นและเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวมากกว่าปกติ เรียกว่า endometrial hyperplasia ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะประจำเดือนมามากหรือนานผิดปกติ

อย่างไรก็ตาม ในภาวะที่ต้องการให้เซลล์ทำงานเพิ่มขึ้น (Increase functional demands) ถ้าเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้า (Stimuli) เป็นเซลล์ที่ไม่สามารถแบ่งตัวได้อีก หรือ Permanent cell การตอบสนองที่เกิดขึ้นจะเป็นการปรับตัวโดยการเพิ่มขนาดของเซลล์เท่านั้น แต่ถ้าเซลล์ที่ถูกกระตุ้นสามารถแบ่งตัวได้อีก นอกจากเซลล์จะปรับตัวโดยการเพิ่มจำนวนแล้วมักจะพบมีการเพิ่มขนาดของเซลล์ร่วมด้วย ดังนั้นจะเห็นว่าในภาวะตั้งครบกี้เด้านมที่โตขึ้นจะเป็นผลจากทั้ง การเพิ่มจำนวนและขนาดของเซลล์เยื่อต่อมน้ำนมและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันโดยรอบ หรือ ขนาดของมดลูกที่โตขึ้นก็เป็นผลจากเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ หรือ Myometrium ที่เพิ่มจำนวนและขนาด (Hyperplasia and Hypertrophy)

แม้ว่า Hyperplasia จะเป็นการปรับตัวของเซลล์ และสามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้เมื่อหมดการกระตุ้นจากสิ่งเร้าใดๆแล้วก็ตาม แต่การที่มีสิ่งเร้ากระตุ้นเป็นระยะเวลาที่ยาวนาน หรือ ต่อเนื่อง ภาวะ Hyperplasia ที่เกิดขึ้นมีความเสี่ยงที่จะเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งตามมา เช่น endometrial hyperplasia เป็นปัจจัยเสี่ยงของ endometrial carcinoma หรือ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เป็นต้น

Atrophy

เป็นกลไกการปรับตัวของเซลล์เพื่อการตอบสนองต่อสิ่งเร้า (Stimuli) ที่ต้องการให้เซลล์ทำงานลดลง (Decrease functional demands) โดยเซลล์ดังกล่าวจะมีทั้งขนาดลดลงและจำนวนลดลง ส่งผลให้เนื้อเยื่อ หรือ อวัยวะดังกล่าวมีขนาดเล็กลง

ภาวะ Atrophy เกิดขึ้นได้ทั้งจาก Physiologic และ Pathologic stimuli

ภาวะ Atrophy ที่เป็น Physiological atrophy ส่วนจะพบในช่วงพัฒนาการของตัวอ่อน ได้แก่ การฝ่อหรือหายไปของ notochord และ Thyroglossal duct ซึ่งอาศัยหลักการของ atrophy

ภาวะ Atrophy ที่เป็น Pathologic atrophy เกิดได้ทั้งแบบเฉพาะที่ (local) และแบบทั่วๆ (generalized) ก็ได้

- **Disuse atrophy** เป็นการปรับตัวของเซลล์กล้ามเนื้อลาย ภายหลังจากที่กระดูกหัก ต้องเข้าเฝือกเป็นเวลานาน เซลล์กล้ามเนื้อลายบริเวณนั้นไม่ทำงาน เซลล์กล้ามเนื้อลายจะมีขนาดลดลง และ กล้ามเนื้อมัดนั้นจะมีลักษณะเล็กลีบ เรียกว่า Skeletal muscle atrophy อย่างไรก็ตามเมื่อกระดูกติดแล้ว กล้ามเนื้อกลับมาเคลื่อนไหว จะทำให้เซลล์กล้ามเนื้อลายนั้นกลับมามีขนาดปกติได้เช่นกัน
- **Denervation atrophy** เป็นการปรับตัวของเซลล์กล้ามเนื้อลาย ภายหลังจากที่ไม่มีกระแสประสาทมากระตุ้น เนื่องจากเส้นประสาทถูกตัดขาด เมื่อกระแสประสาทมากระตุ้น metabolism ในเซลล์กล้ามเนื้อลายจะลดลง และในที่สุด เซลล์กล้ามเนื้อลายจะมีขนาดลดลง
- **Diminished blood supply** จะเกิดขึ้นในกรณีที่ขาดเลือด นั้นเกิดขึ้นอย่างช้าๆ การขาดเลือดทำให้ เซลล์ขาดสารอาหาร และออกซิเจนมาเลี้ยง เซลล์จะปรับตัวให้มีขนาดเล็กลง ส่งผลให้ เนื้อเยื่อ และ อวัยวะนั้นมีขนาดที่เล็กลง โดยมากการขาดเลือด แบบนี้เป็นผลจากการที่เส้นเลือดอุดตันจากภาวะ atherosclerosis ในผู้สูงอายุ จัดเป็น Senile atrophy
- **Inadequate nutrition** การขาดโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตทำให้ร่างกายต้องดึงสารอาหารจากเซลล์กล้ามเนื้อมาผลิตเป็นพลังงาน ทำให้เซลล์มีขนาดเล็กลง

- **Pressure atrophy** การที่อวัยวะถูกกดทับนานๆ ทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อ ที่ประกอบในอวัยวะนั้นมีขนาดเล็กลง ส่วนหนึ่งอาจจะเกิดจากภาวะกดทับนั้นทำให้เลือดมาเลี้ยงไม่สะดวก
- **Loss of endocrine stimulation** มักจะเกิดขึ้นกับอวัยวะที่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนเช่น เต้านม และ อวัยวะเพศ ดังนั้นเพศหญิงเมื่อถึงวัยหมดประจำเดือน หรือ menopause การขาดฮอร์โมนมากระตุ้น ทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อเต้านมฝ่อ ดังนั้นนมมีขนาดเล็กลง หรือ ภายหลังคลอดบุตร ขาดฮอร์โมนมากระตุ้น มดลูกจะมีขนาดเล็กลง เนื่องจากการที่เซลล์กล้ามเนื้อมดลูกมีการลดทั้งขนาดและจำนวน ซึ่งอาจจะจัดเป็น Physiologic atrophy



Picture 3: เปรียบเทียบ Normal uterus และ Atrophic uterus

จากรูป และวัดตาม scale จะเห็นได้มดลูกของผู้หญิงที่หมดประจำเดือนมาระยะหนึ่ง – Menopause นั้นจะมีขนาดเล็กกว่ามดลูกปกติ

การที่เซลล์ตอบสนองโดยการลดขนาดของเซลล์ลง ส่วนหนึ่งก็เพื่อให้เซลล์สามารถมีชีวิตอยู่รอดในภาวะที่ถูกจำกัดทั้ง เลือด สารอาหารต่างๆ การลดลงของ organelles ต่างภายในเซลล์ทำให้ metabolism ลดลงและเซลล์มีขนาดลดลง

โดยปกติ ภาวะ Atrophy จะมีทั้งการลดจำนวนและขนาดของเซลล์ จนทำให้เนื้อเยื่อหรืออวัยวะมีขนาดเล็กลง นอกจากนั้นคำว่า Involution หมายความว่า เป็นการปรับตัวโดยการลดจำนวนของเซลล์เท่านั้น และโดยมากเป็น Physiologic process ได้แก่ Thymus involution ภายหลังคลอด เมื่ออายุมากขึ้น Thymus จะมีขนาดเล็กลง มีจำนวนหรือปริมาณเซลล์ลดลงไปเรื่อยๆ เป็นต้น

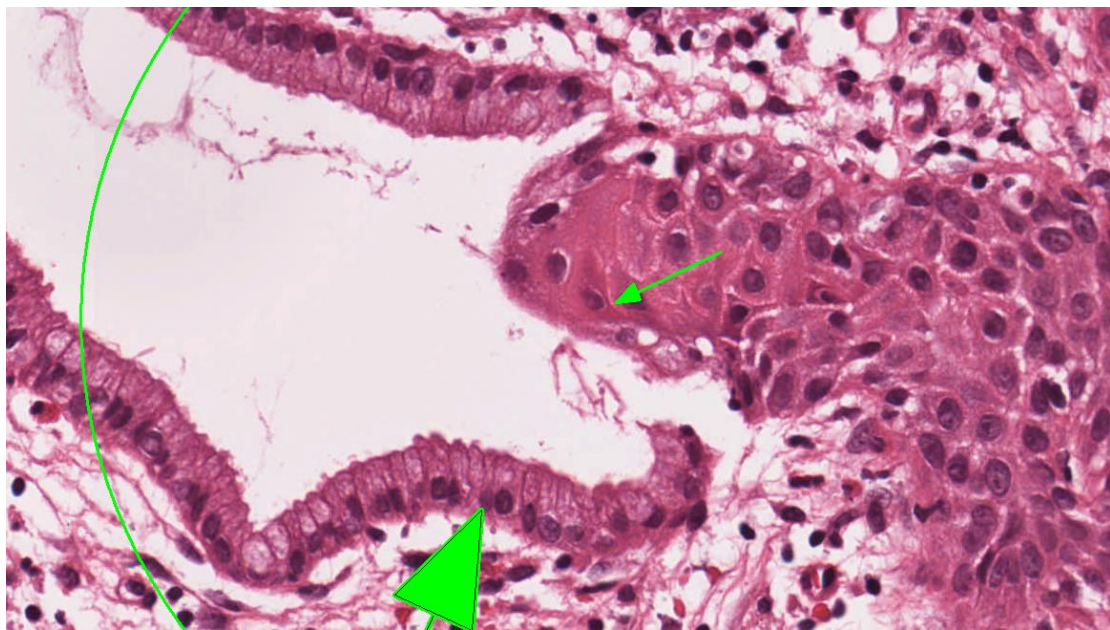
กลไกการเกิด Atrophy เป็นผลจากการที่เซลล์ลดการสร้างและเพิ่มการสลายโปรตีน นอกจากนั้นเซลล์จะเพิ่มการทำลายชิ้นส่วนต่างๆภายในเซลล์ โดยขบวนการที่เรียกว่า Autophagy (Self eating) เพื่อสร้างพลังงานและความอยู่รอด ดังนั้นภายใน Cytoplasm ของเซลล์เหล่านี้จะพบมี Autophagic vacuoles เพิ่มขึ้น ต่อมาก็จะรวมกับ

lysosome เพื่อย่อยสลาย และเมื่อย่อยสลายไม่หมดก็จะเก็บสะสมในรูปของ Lipofuscin granule สีเหลือง

Metaplasia

เป็นกลไกการปรับตัวของเซลล์เพื่อการตอบสนองต่อสิ่งเร้า (Stimuli) เพื่อความอยู่รอด และเหมาะสมกับสิ่งแวดล้อมใหม่ เซลล์จะปรับเปลี่ยนลักษณะของเซลล์ จากเซลล์ที่เจริญเต็มที่แล้วชนิดหนึ่งไปเป็นเซลล์ที่เจริญเต็มที่แล้วอีกชนิดหนึ่ง ส่วนใหญ่เป็น Pathologic process ได้แก่

- **Squamous metaplasia ที่ Endocervix** เกิดจากการอักเสบระคายเคืองเป็นเวลานานทำให้เซลล์เยื่อผิวของ Endocervix ซึ่งเป็นชนิด Simple columnar cells เปลี่ยนเป็น Stratified squamous epithelium ซึ่งเป็นเซลล์ที่สามารถทนต่อภาวะระคายเคืองดังกล่าวได้
- **Squamous metaplasia ที่ Bronchus** พบในคนที่สูบบุหรี่นานๆ สารในบุหรี่จะระคายเคืองต่อเยื่อทางเดินหายใจทำให้เซลล์เยื่อดังกล่าวซึ่งเดิมเป็น Pseudostratified ciliated columnar epithelium เปลี่ยนเป็น Stratified squamous epithelium ที่สามารถทนต่อการกระตุ้นหรือรบกวนดังกล่าว



Picture 4: Squamous metaplasia ใน Endocervix

จากรูปลูกศรขนาดใหญ่ชี้ส่วนของ Simple columnar epithelium ที่บุ endocervix ในภาวะปกติ และ ลูกศรขนาดเล็กชี้ส่วนของเยื่อ endocervix ที่เปลี่ยนเป็น Stratified squamous epithelium

- **Glandular metaplasia ที่ Esophagus** เกิดเมื่อมีการทันของอาหารหรือน้ำย่อยภายในกระเพาะขึ้นไปที่หลอดอาหาร หรือที่เรียกว่า Gastric reflux ทำให้เยื่อของหลอดอาหารซึ่งแต่เดิมเป็น Non-keratinizing squamous epithelium ที่ไม่ทนต่อกรด เปลี่ยนแปลงเป็น Columnar epithelium เหมือนกับเซลล์เยื่อในกระเพาะอาหารเอง ทำให้สามารถทนต่อสภาวะกรดได้
- **Bony metaplasia ที่ Skin** เมื่อมีการอักเสบแบบเรื้อรังที่ผิวหนัง จะพบว่าเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจำพวกไฟบรอส สามารถเปลี่ยนแปลงเป็นเนื้อเยื่อกระดูกแทนได้

ภาวะ Metaplasia ที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลจากการเปลี่ยนของ Stem cells หรือ Undifferentiated mesenchymal cells ที่พบอยู่แล้วในเนื้อเยื่อปกติ เนื่องจากการกระตุ้นของสิ่งเร้า (Stimuli) มีผลต่อสารพันธุกรรมที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกหรือพัฒนาการของเซลล์ ทำให้ Stem cells หรือ Undifferentiated mesenchymal cells ที่ถูกกระตุ้น เปลี่ยนแปลงการแสดงออกไปเป็นเซลล์อีกชนิดหนึ่ง

สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ (Cause of Cell Injury)

ชนิด ความรุนแรง และระยะเวลาที่สัมผัสกับสิ่งเร้า (Stimuli) โดยเฉพาะ Pathologic stimuli เป็นสาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายได้ เนื่องจากสิ่งเร้าที่รุนแรงน้อยเซลล์จะสามารถปรับตัวได้ แต่ถ้าสิ่งเร้าที่เกิดขึ้นรุนแรง จนเซลล์ไม่สามารถปรับตัวได้ เซลล์ก็จะบาดเจ็บ และถ้าการบาดเจ็บนั้นไม่รุนแรง เซลล์จะกลับคืนสู่สภาพเดิมได้ - Reversible cell injury แต่ถ้าสิ่งเร้ารุนแรงมาก หรือ เกิดระยะเวลานาน เซลล์จะตายในที่สุด และแม้ว่าจะหมดสิ่งเร้าแล้วเซลล์ก็จะไม่สามารถกลับมามีชีวิตได้ - Irreversible cell injury

การขาดออกซิเจน (Oxygen Deprivation)

ภาวะร่างกายขาดออกซิเจน เรียกว่า Hypoxemia เป็นสาเหตุทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายที่สำคัญมากและพบบ่อย เนื่องจากร่างกายต้องอาศัยออกซิเจนในการสร้างพลังงาน ATP ซึ่งเป็นพลังงานที่จะใช้ในขบวนการสำคัญต่างๆของร่างกาย การขาดออกซิเจนส่วนใหญ่จะเกิดจาก ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบหายใจ ภาวะโลหิตจางทำให้ร่างกายขาด Hemoglobin ที่จะนำออกซิเจนไปเลี้ยงร่างกายได้ และ Carbon monoxide poisoning เนื่องจาก CO จับกับ Hemoglobin ได้ดีกว่า และสามารถแย่งจับกับออกซิเจนทำให้ร่างกายขาดออกซิเจน

ส่วนภาวะร่างกายขาดเลือดไปเลี้ยง ที่เรียกว่า Ischemia ทำให้เซลล์บาดเจ็บรุนแรงกว่า Hypoxemia เนื่องจากร่างกายจะขาดทั้งออกซิเจน และขาดสารอาหารสำคัญโดยเฉพาะ Glucose ซึ่งมาพร้อมกับกระแสเลือด นอกจากนั้นยังทำให้ของเสียคั่งในร่างกายส่วนที่ขาดเลือดไปเลี้ยงอีกด้วย

ดังนั้นความรุนแรงของการบาดเจ็บ ขึ้นอยู่กับ ความรุนแรงและระยะเวลาของการขาดออกซิเจน ถ้าการตีบแคบของเส้นเลือดแดงเกิดขึ้นที่ละน้อย ผลที่ตามมาอาจจะเป็นเพียงการลดขนาดของเซลล์เพื่อลดความต้องการของสารอาหารและออกซิเจน แต่ถ้าเส้นเลือดอุดตันทันที เซลล์จะบาดเจ็บ และ การบาดเจ็บของเซลล์อาจเป็นแบบ Reversible cell injury ถ้าการอุดตันเกิดขึ้นในระยะสั้น ไม่เกิน 10-15 นาที แต่ถ้าการอุดตันของหลอดเลือดแดงนั้น เกิดขึ้นนาน เซลล์จะขาดออกซิเจนรุนแรงมากและตาย

สิ่งกระตุ้นทางกายภาพ (Physical Agents)

สิ่งกระตุ้นทางกายภาพสามารถทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อบาดเจ็บได้โดยตรง อันได้แก่ การบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ ความร้อน - ความเย็นจัด การเปลี่ยนแปลงของบรรยากาศ รังสี และกระแสไฟฟ้า เป็นต้น

สารเคมีและยา (Chemical Agents and Drugs)

ชนิดของสารเคมีที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายได้นั้นมีมากมายหลายชนิด แม้กระทั่ง Glucose เกลือ และ ออกซิเจน ถ้ามีความเข้มข้นสูงๆก็ทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายได้ แอลกอฮอล์ ยารักษาโรค และ สารเคมีบางอย่างก็เป็นที่ยอมรับกันอยู่แล้วว่าเป็นพิษ เช่น สารหนู หรือ Arsenic สารประกอบ Cyanide สารปรอท หรือ Mercuric

salts นอกจากนี้ยังมีสารพิษอีกหลายชนิดที่พบปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม เช่น ยาปราบศัตรูพืชและยาฆ่าแมลง พวกฝุ่นละอองที่ปล่อยออกมาจากโรงงานอุตสาหกรรม

เชื้อก่อโรค (Infectious Agents)

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

ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันภายในร่างกาย (Immunologic Reactions)

ภูมิคุ้มกันของร่างกายมีหน้าที่ต่อต้านและทำลายสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย บางครั้งปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายนอกจากจะทำลายสิ่งแปลกปลอมแล้ว มีผลทำให้เกิดการบาดเจ็บและตายของเซลล์ที่อยู่ข้างเคียงได้เช่นกัน นอกจากนี้ปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันชนิด Anaphylactic reaction ต่อสิ่งแปลกปลอมหรือยารักษาโรค และ ภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ต่อต้านเซลล์หรือเนื้อเยื่อร่างกายตนเอง (Autoimmune reaction) ก็ทำให้เซลล์บาดเจ็บและตายเช่นกัน

ความผิดปกติทางพันธุกรรม (Genetic Derangements)

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่รุนแรงมาก ทำให้พิการตั้งแต่กำเนิด เช่น Congenital malformations associated with Down syndrome หรือ มีความผิดปกติทางพันธุกรรมบางส่วนหรือเฉพาะบางยีน ก็ทำให้เกิดโรคบางอย่าง เช่น Thalassemia และ Inborn errors of metabolism ทำให้ร่างกายขาดเอนไซม์บางอย่างเป็นผลให้เมตาบอลิซึมในเซลล์ผิดปกติ เซลล์บาดเจ็บและตาย

ความผิดปกติของสารอาหาร (Nutritional Imbalances)

ความผิดปกติของสารอาหาร มีทั้งการขาดสารอาหารบางอย่างทำให้เซลล์บาดเจ็บและตาย เช่น การขาดโปรตีนและแคลอรี (Protein-calorie deficiencies) และการขาดวิตามินเกลือแร่บางชนิด นอกจากนี้ ภาวะที่สารอาหารบางอย่างเกินความจำเป็นเป็นสาเหตุสำคัญในปัจจุบัน เช่น ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (Hypercholesterolemia) ก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดแข็ง (Atherosclerosis) และโรคอ้วน เป็นต้น

การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเซลล์ที่บาดเจ็บ (Morphologic Alteration in Cell Injury)

การบาดเจ็บของเซลล์แบ่งได้เป็น 2 ระดับ คือ Reversible cell injury และ Irreversible cell injury หรือ Cell death

Reversible cell injury เป็นการบาดเจ็บของเซลล์แบบรุนแรงไม่มาก หรือ เป็นระยะแรกๆ ของ เซลล์ที่บาดเจ็บ โดยการบาดเจ็บนั้นทำให้โครงสร้างของเซลล์เปลี่ยนแปลงบางส่วน สามารถเปลี่ยนกลับคืนสู่สภาพปกติได้ภายหลังจากสิ่งเร้านั้นหมดไป กลไกหลักที่สำคัญ คือ การลดลงของ Oxidative phosphorylation ภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ขาดพลังงาน – ATP ผลทำให้ water influx เข้าสู่เซลล์และมีการ

เปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของสารต่างๆ ภายในเซลล์ ทำให้เซลล์บวม (Cellular swelling) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างเบื้องต้น

Cell death เมื่อการบาดเจ็บของเซลล์รุนแรงมากขึ้น ทำให้เซลล์เปลี่ยนแปลงมากทั้งด้าน Biochemistry โครงสร้าง และ หน้าที่ จนไม่สามารถซ่อมแซมได้ และเซลล์ตายในที่สุด การตายของเซลล์แบ่งเป็น Necrosis และ Apoptosis ตามลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง กลไกการเกิด และ บทบาทที่พบการเปลี่ยนแปลงในภาวะปกติ (Physiologic change) และในภาวะที่เป็นโรค (Pathologic change)

- การตายแบบ Necrosis จะเริ่มจากเปลี่ยนแปลงที่ membrane ของทั้งเซลล์และ Organelles ภายในเซลล์ ทำให้ lysosomal enzyme ไหลออกจาก lysosome เข้าสู่ cytoplasm และย่อยสลายโปรตีน และ ส่วนต่างๆภายในเซลล์
- การตายแบบ Apoptosis จะเริ่มจากที่ DNA ภายในNucleus เสียสภาพไม่สามารถซ่อมแซมได้ เซลล์จะทำลายตนเองโดยเริ่มต้นจากการเปลี่ยนแปลงภายใน Nucleus ก่อนจากนั้นเซลล์จะแตกออกเป็นส่วนๆ โดยที่ไม่มีความผิดปกติของ membrane หลังจากนั้น ส่วนของเซลล์ที่แตกเป็นส่วนๆนั้นจะถูกเก็บกินโดยเซลล์ข้างเคียง หรือ Macrophages

การตายแบบ Necrosis ส่วนใหญ่เป็น Pathologic process แต่การตายแบบ Apoptosis ส่วนใหญ่เป็น Physiologic process ไม่ค่อยมีการอักเสบเหมือนกับการตายแบบ Necrosis

Table 1 เปรียบเทียบลักษณะของ Necrosis กับ Apoptosis

	Necrosis	Apoptosis
สิ่งที่กระตุ้น	Pathologic stimuli	Physiologic or Pathologic stimuli
เกิดกับ	Many cells	Single cells
พยาธิสภาพ	(1) Membrane disruption (2) Cytoplasmic eosinophilia (3) Nuclear change; Karyorrhexis → Karyolysis	(1) Chromatin condensation (2) Fragmentation of cells (3) Apoptotic bodies
การเปลี่ยนแปลงภายหลังเซลล์ตาย	เกิดปฏิกิริยาการอักเสบ (Inflammation)	มีแต่ Phagocytosis และ ไม่มีปฏิกิริยาการอักเสบ

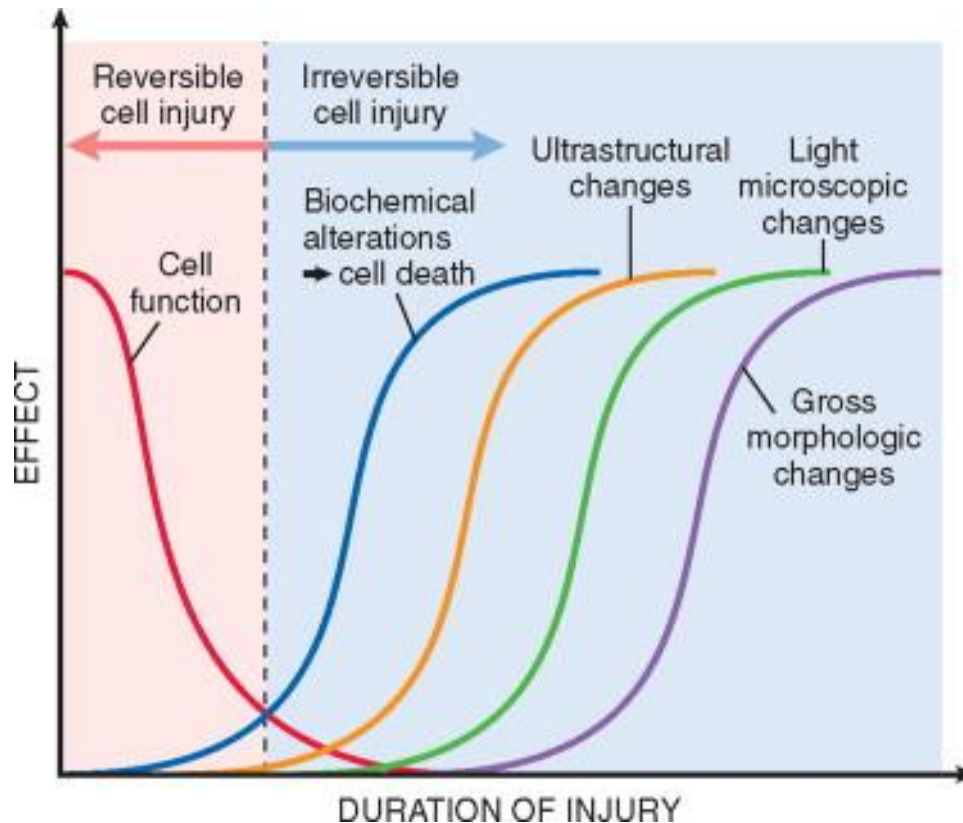


Diagram 4 แสดงลำดับขั้นการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เมื่อมีการบาดเจ็บตามระยะเวลา ทั้งในระดับชีวเคมี การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในเซลล์จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน กล้องจุลทรรศน์ธรรมดา และ ระดับที่มองเห็นจากตาเปล่า (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

เมื่อเซลล์บาดเจ็บ ในระยะแรกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจะเป็นระดับโมเลกุล หรือระดับชีวเคมีภายในเซลล์ก่อนโดยอาจจะไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างให้เห็นด้วยตาเปล่าหรือโดยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา ต่อมาก็จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในเซลล์ที่สามารถตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนซึ่งอาจจะใช้เวลาเป็นนาที่หรือชั่วโมง และหลายชั่วโมงต่อมาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจะสามารถตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา และจากการศึกษาด้วยตาเปล่า ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการตรวจพบการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับเซลล์ที่บาดเจ็บหรือตายนั้น ขึ้นกับ เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจ และ ระยะเวลาของการบาดเจ็บ ในผู้ป่วย Coronary artery อุดตันรุนแรงจนทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตายนั้น ถ้าตรวจกล้ามเนื้อหัวใจด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดาในระยะแรกๆ อาจจะไม่พบ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจบวมเท่านั้น แต่ถ้าตรวจเลือดจะพบเอนไซม์กล้ามเนื้อหัวใจสูง ก็แสดงถึงการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ

จาก Diagram 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในเซลล์ภายหลังจากที่บาดเจ็บและตายในที่สุด จะเห็นว่าในระยะแรก เป็น **Reversible injury** เซลล์และ Organelles ภายในเซลล์จะบวมขึ้น ที่ Plasma membrane ของเซลล์ดังกล่าวจะมีการยื่นหรือโป่งออก – Membrane bleb ที่ rER จะมีการหลุดของ ribosome จาก endoplasmic reticulum และ Nuclear chromatin จะจับตัวเป็นก้อนหนานๆ (Clumping) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่เกิดขึ้นนั้นเป็นผลจากการที่เซลล์ขาดพลังงาน – ATP มีความเสียหายเกิดขึ้นกับ Plasma membrane การสร้างโปรตีนภายในเซลล์ผิดปกติ มีความเสียหายเกิดขึ้นกับ Cytoskeletal และ DNA และถ้าการบาดเจ็บนั้น

รุนแรงเกินที่จะซ่อมแซม เกิน Point of no return แล้วเซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลงมากขึ้นในระดับของ **Irreversible injury** และ **Cell death** ดังนั้นเซลล์ที่ตายแบบ Necrosis ก็พบว่า Mitochondria จะมีการเสียหายมากขึ้น ทำให้ภาวะขาดพลังงานรุนแรงและเกิดการฉีกขาดของ Membrane ของทั้งเซลล์และ lysosome ทำให้เอนไซม์ภายใน ไหลออกมาที่ Cytoplasm และย่อย Organelles และ โปรตีนภายในเซลล์ นอกจากนี้ Nuclear chromatin ภายใน nucleus ก็มีการเปลี่ยนแปลงเช่นกันเป็น 3 แบบคือ Karyolysis Pyknosis และ Karyorrhexis

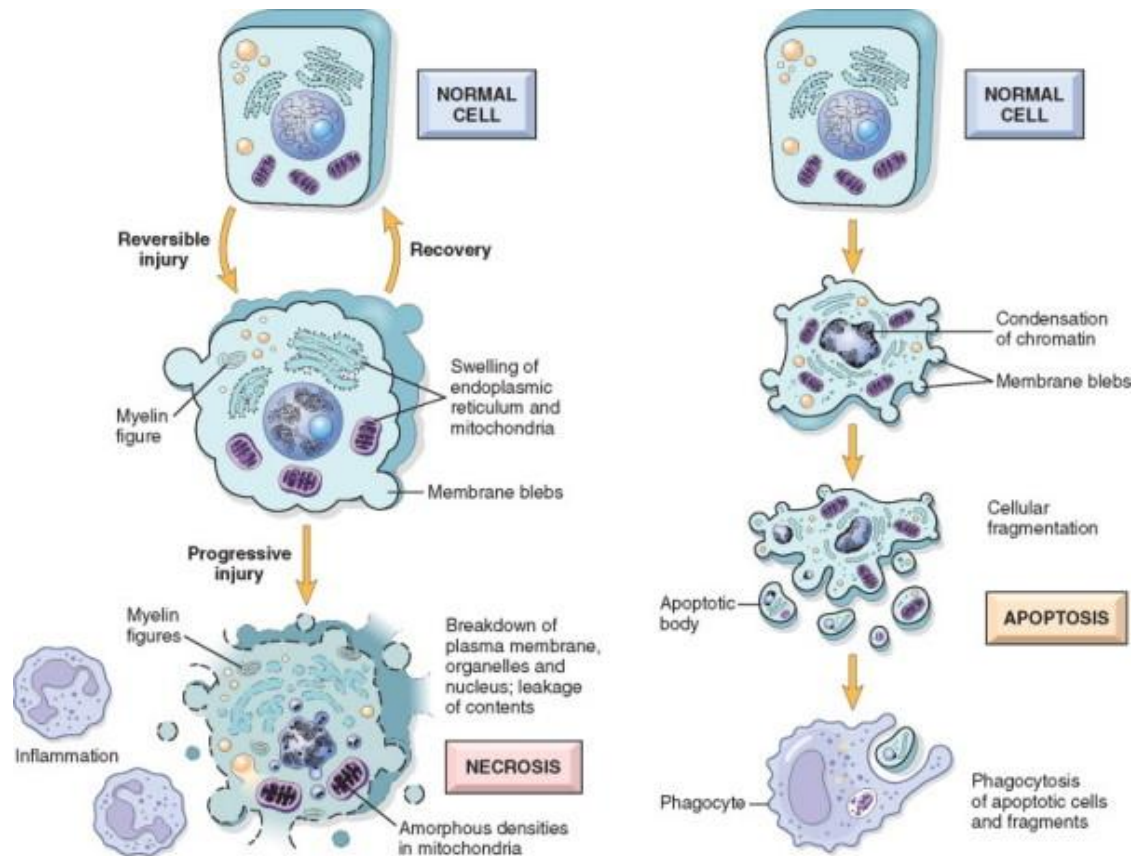


Diagram 5: แสดงลำดับขั้นการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของเซลล์ที่การบาดเจ็บด้วยการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

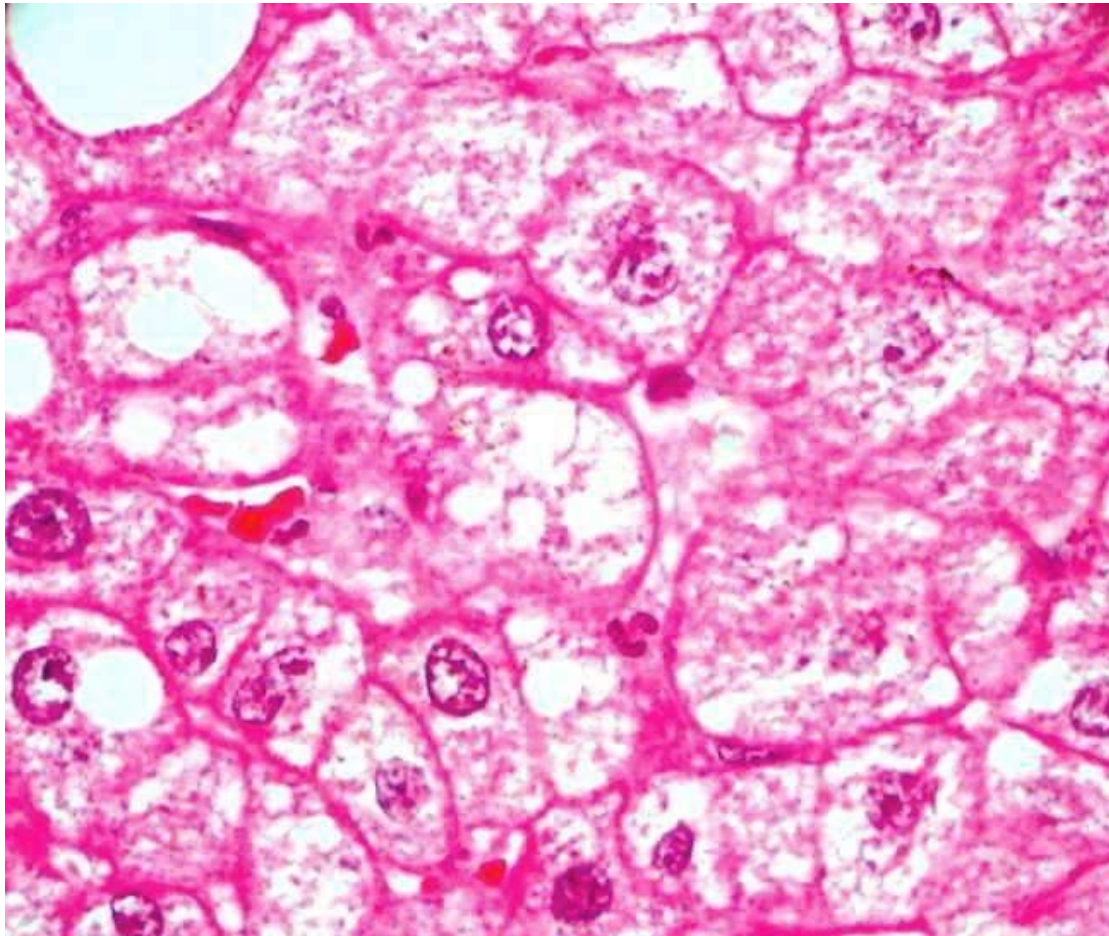
การบาดเจ็บของเซลล์ไม่ถาวร (Reversible Cell Injury)

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา การบาดเจ็บของเซลล์ไม่ถาวร หรือ Reversible Cell Injury นั้นทำให้ 1) เซลล์บวมน้ำ (Cellular swelling) และ 2) Fatty change สำหรับเซลล์บวมน้ำ จะเกิดขึ้นเมื่อ Plasma membrane เสียหาย หรือ ion pump ที่ membrane ไม่ทำงานเนื่องจากขาดพลังงาน ATP ทำให้ไม่สามารถควบคุมการผ่านเข้า-ออก เซลล์ของสารน้ำและแร่ธาตุต่างๆ ส่วน Fatty change เป็นการบาดเจ็บของเซลล์เกิดจากการขาดออกซิเจน (Hypoxic injury) จากสารพิษ หรือ เมตาบอลิซึมที่ผิดปกติ ทำให้มีการสะสมของ lipid vacuoles ที่จะเห็นเป็นช่องว่างใสภายในเซลล์ โดยมากจะเกิดกับเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของไขมัน ได้แก่ เซลล์ตับและ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

เซลล์บวมน้ำ (Cellular swelling)

เซลล์บวม หรือ Cellular swelling คือ การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างที่พบเป็นอันดับแรกๆ ภายหลังจากเซลล์ได้รับบาดเจ็บทั้งแบบไม่ถาวรและถาวร (Irreversible and Reversible cell injury) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวพอจะสังเกตได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา แต่ถ้าเซลล์บาดเจ็บหลายๆเซลล์ ก็จะสามารถสังเกตได้จากการศึกษาด้วยตาเปล่า โดยอวัยวะดังกล่าวจะ สีของอวัยวะจางลง (Pallor) อวัยวะแข็งขึ้น (Turgor) และ น้ำหนักของอวัยวะเพิ่มขึ้น (Increased weight)

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบว่า เซลล์บวมและโตขึ้น ภายใน Cytoplasm จะพบมีช่องว่างเล็กๆ ที่เรียกว่า Vacuole จำนวนมาก (นั่นคือ Endoplasmic reticulum ที่บวมน้ำ) เรียกลักษณะดังกล่าวว่า Hydropic change หรือ Vacuolar degeneration



Picture 5: Cellular swelling of Hepatocytes

จากรูป จะเห็นว่าเซลล์ตับบางเซลล์ที่บาดเจ็บมีขนาดโตขึ้น ภายใน Cytoplasm มีช่องว่างๆ สีขาว – Vacuole และสีของ Cytoplasm จางลงเนื่องจากเซลล์บวมน้ำ

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนของเซลล์บาดเจ็บแบบไม่ถาวร (Reversible cell injury) ตาม Diagram 5 พบว่า

- มีการเปลี่ยนแปลงของ Cell membrane (Plasma membrane alterations) ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ Microvilli ทำให้มี blebbing, blunting, and distortion

- มีการเปลี่ยนแปลงของ Mitochondria (Mitochondrial changes) โดย Mitochondria บวมน้ำ ทำให้ลักษณะของ Mitochondria ที่จะเห็นไม่ชัด และการจับตัวของสารประกอบจำพวก Phospholipid เป็นก้อนอยู่ภายใน Mitochondria
- การขยายขนาดหรือบวมของ Endoplasmic reticulum ร่วมกับการหลุดของ Ribosome ออกจาก rough ER และ อาจพบ Myelin figures ซึ่งได้จาก Cell membrane ที่เสียหาย
- มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะนิวเคลียส (Nuclear alterations) เริ่มเห็น Nuclear chromatin ไม่ชัดเจน

และถ้าเซลล์ที่บาดเจ็บ เริ่มมีสี Cytoplasm แดงขึ้น นั้นแสดงว่าการบาดเจ็บนั้นมาก และเป็นลักษณะของเซลล์ที่กำลังตาย

เซลล์ตายแบบ Necrosis

ลักษณะหรือพยาธิสภาพของเซลล์ตายแบบ Necrosis ที่สังเกตได้นั้น เป็นผลจาก 1) การเสียหายของโปรตีนภายใน Cytoplasm ของเซลล์ และ 2) ขบวนการย่อยสลายส่วนต่างๆของเซลล์ที่ตายโดยเอนไซม์ (ดังนั้นถ้าเซลล์ตาย แต่ถูกรักษาใน Formalin fixation ทันทีอาจจะไม่เห็นลักษณะของเซลล์ตายแบบ Necrosis ได้)

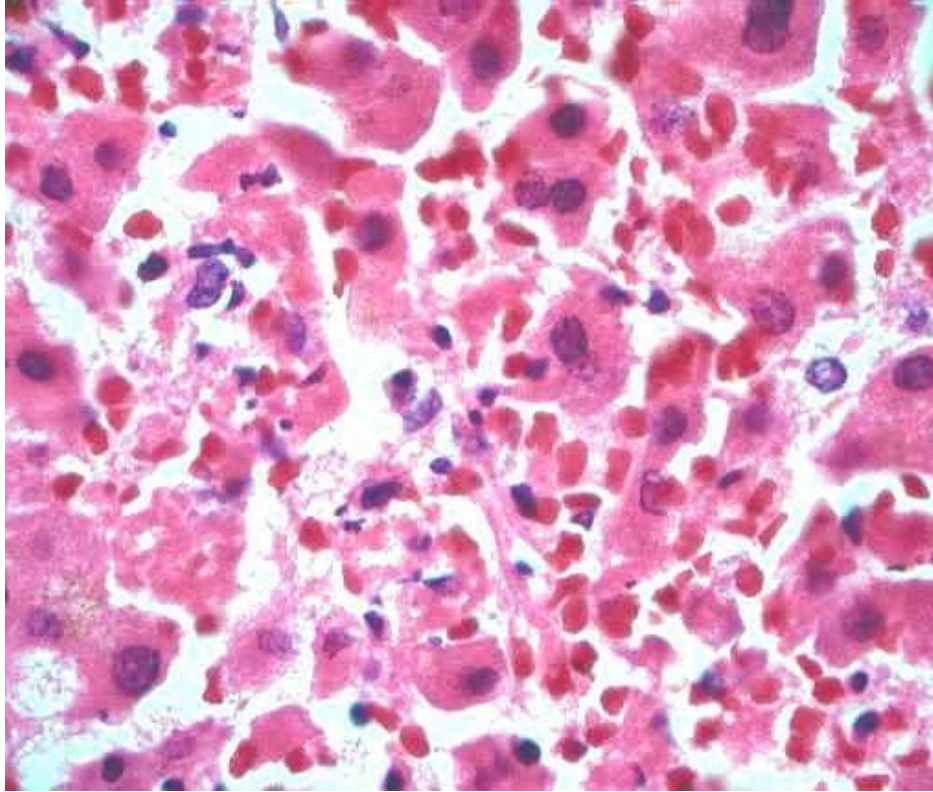
เนื่องจากภายหลังที่เซลล์ตาย เซลล์ไม่สามารถรักษาสภาพของ Cell membrane ดังนั้นส่วนประกอบภายในเซลล์จะไหลสู่ภายนอกและกระตุ้นขบวนการอักเสบตามมา ส่วนหนึ่งของเอนไซม์ที่ย่อยเซลล์นั้นจะมาจาก Lysosome ของเซลล์ที่ตายเอง เรียกว่า Autolysis หรือ จากเอนไซม์ที่หลังจากเซลล์อักเสบ เรียกว่า Heterolysis ภายหลังที่เซลล์ตาย การย่อยส่วนต่างๆของเซลล์โดยเอนไซม์นั้นเป็นขบวนการที่ใช้เวลา **ตั้งตัวอย่าง** ผู้ป่วยเส้นเลือดหัวใจอุดตันรุนแรงและเสียชีวิตในระยะเวลาสั้นนั้น อาจจะไม่พบการตายของเซลล์แบบ Necrosis เพราะการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนต้องใช้เวลาอย่างน้อย 4 ถึง 12 ชั่วโมง แต่สามารถตรวจพบเอนไซม์ของกล้ามเนื้อหัวใจในเลือดได้ เนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่ตาย Cell membrane จะเสียหายหรือไม่ต่อเนื่อง แยกจากกัน ดังนั้น เอนไซม์จะไหลเข้าสู่กระแสเลือดและสามารถตรวจเพื่อยืนยันการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจภายใน 2 ชั่วโมงภายหลังที่เซลล์ตาย

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบว่า Cytoplasm ของ เซลล์ตายแบบ Necrosis จะแดงมากขึ้น เนื่องจาก ความผิดปกติของ RNA ใน Cytoplasm เอง และ การที่สีย้อมขึ้นเนื้อชนิด Eosin ซึ่งเป็นสีแดงจับกับโปรตีนที่เสียหายใน Cytoplasm มากขึ้น นอกจากนั้นจะพบว่า Cytoplasm จะมีลักษณะติดสีแดงที่เนียนๆไม่เหมือนปกติ เนื่องจาก Glycogen ที่สะสมใน Cytoplasm หายไป และในระยะต่อมา อาจจะมีการสะสมของ Calcium salt ตามมาได้ สำหรับ Nucleus ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงได้ 3 แบบ คือ

- **Karyolysis** เป็นการเปลี่ยนแปลงของนิวเคลียส โดยจะพบว่าสีน้ำเงินของนิวเคลียสจะจางลงและไม่คมชัด เนื่องจากปฏิกิริยาของเอนไซม์ endonuclease ต่อกับ Chromatin
- **Pyknosis** คือ การเปลี่ยนแปลงที่นิวเคลียส โดยนิวเคลียสจะเหี่ยวและมีสีน้ำเงินเข้ม เนื่องจาก DNA รวมตัวเป็นก้อนสีน้ำเงินเข้ม (อาจจะพบในการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ได้เช่นกัน)

- **Karyorrhexis** นิวเคลียสที่เหี่ยวและจับเป็นกลุ่มก้อนสีน้ำเงิน (Pyknosis) จะแตกออกเป็นชิ้นเล็กๆ

อย่างไรก็ตามสุดท้าย อาจพบเซลล์ตายโดยที่ไม่เห็นส่วนของนิวเคลียส เนื่องจากการนิวเคลียสของเซลล์ที่ตายจะแตกเป็นชิ้นส่วนเล็กๆ และ สลายไปในที่สุด



Picture 6: Necrosis of Hepatocytes

จากรูป จะเห็นว่าเซลล์ตับที่ตาย มี Cytoplasm สีแดงเข้มสม่ำเสมอ หรือเนียนกว่าเซลล์ปกติ และ นิวเคลียสของเซลล์ที่ตายส่วนใหญ่มีสีน้ำเงินจางๆไม่คมชัดและบางเซลล์อาจจะไม่มีนิวเคลียสแล้ว

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ตาม Diagram 5 พบว่า Membrane ของเซลล์และ Organelles เสียหายและมีลักษณะไม่ต่อเนื่องกันหรือแยกจากกัน Mitochondria บวมมากและมีการสะสมสารบางอย่าง มี Myelin figures ภายในเซลล์เพิ่มขึ้นและมีการสะสมของเศษเซลล์ต่างๆและรวมทั้ง โปรตีนที่เสียสภาพภายในเซลล์ด้วย

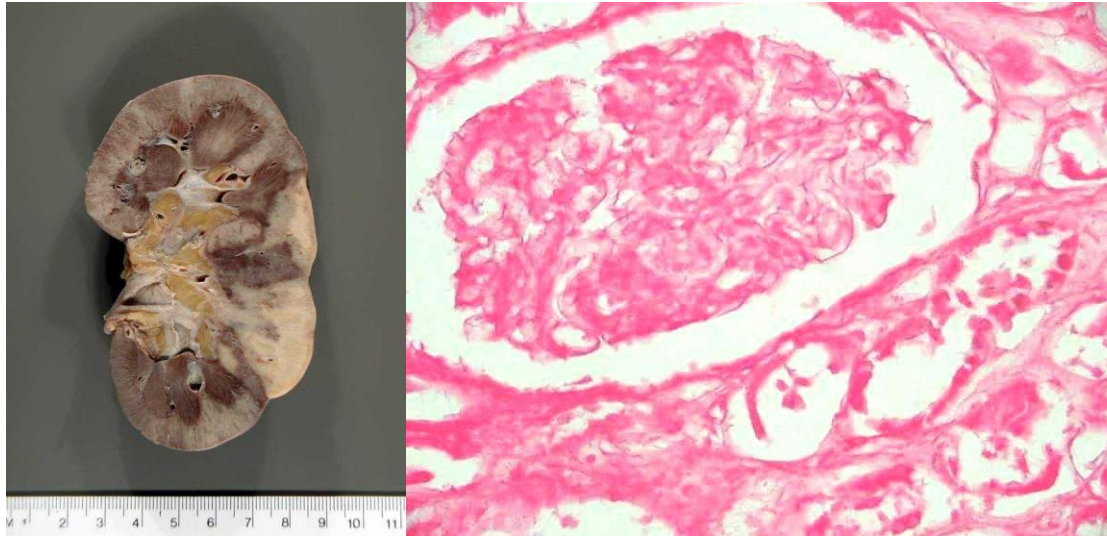
พยาธิสภาพของเนื้อเยื่อที่ตายแบบ Necrosis

เมื่อเซลล์จำนวนมาก หรือ เนื้อเยื่อตายแบบ Necrosis (หลายๆเซลล์รวมกันเป็นเนื้อเยื่อ) แล้วจะพบว่า ลักษณะหรือพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นมีหลายแบบ แต่โดยหลักๆแล้วมี 2 ลักษณะ คือ Coagulative Necrosis และ Liquefactive Necrosis เนื่องจากสาเหตุที่ทำให้เนื้อเยื่อตายแบบ Necrosis นั้นแตกต่างกัน และเกิดในเนื้อเยื่อต่างกันจะพบลักษณะหรือพยาธิสภาพที่แตกต่างกันได้

Coagulative Necrosis

Coagulative Necrosis เป็นรูปแบบหนึ่งของการตายของเนื้อเยื่อแบบ Necrosis โดย แม้ว่าเนื้อเยื่อตายแล้ว แต่ยังคงสภาพหรือโครงสร้างของเนื้อเยื่อที่ตายไว้ใน

ระยะหนึ่ง เข้าใจว่า เกิดจากการเสียชีวิตของโปรตีนรวมทั้งเอนไซม์ต่างๆภายในเซลล์ ดังนั้นตามรูปภาพที่ 7 จากการศึกษาด้วยตาเปล่า (Gross examination) พบว่าเนื้อเยื่อไตส่วนที่ตายจะคงสภาพอยู่ เห็นขอบเขตแยกจากส่วนที่ไม่ตายได้ชัดและมีสีซีดกว่า เนื้อเยื่อข้างเคียง และผลการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบว่า มีการคงสภาพของโครงสร้างของเนื้อเยื่อไต ทั้งส่วนที่เป็น Glomerulus และ tubules แต่ภายในเซลล์ที่ตายไม่เห็นนิวเคลียสแล้ว และ Cytoplasm มีสีชมพู-แดงเข้มสม่ำเสมอ การตายรูปแบบนี้มักจะเกิดกับอวัยวะที่เป็น Solid Organs ได้แก่ ตับ ไต หัวใจ ต่อมหมวกไต ม้าม เป็นต้น และสาเหตุโดยมากเกิดจากการขาดเลือด หรือ ออกซิเจน แต่ก็อาจจะเกิดจากสาเหตุอื่นๆได้ เช่น กรณีเนื้อตับตาย แบบ Coagulative Necrosis เนื่องจากการติดเชื้อไวรัส การได้รับสารพิษ เป็นต้น



Picture 7: Renal infarct

Gross: ส่วนของเนื้อไตที่ขาดเลือดตาย มีสีซีด เป็นรูปสามเหลี่ยม 2 อันติดกัน ขอบเขตแยกจากเนื้อเยื่อปกติชัดเจน

Microscopy: ยังเห็นโครงร่างของเนื้อเยื่อไต แต่เซลล์ที่ประกอบเป็น Glomerulus, Renal tubule และ เนื้อเยื่อเกี่ยวพันไม่มีนิวเคลียสและ Cytoplasm ของเซลล์มีสีแดงหรือชมพูเข้ม

การตายรูปแบบนี้ที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด ทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ จะเรียกว่า Infarct ส่วนใหญ่ การขาดเลือดไปเลี้ยงจะทำให้เนื้อเยื่อตายแบบ Coagulative necrosis ยกเว้นที่สมอง

Liquefactive Necrosis

Liquefactive Necrosis เป็นรูปแบบหนึ่งของการตายของเนื้อเยื่อแบบ Necrosis ภายหลังจากที่เซลล์และเนื้อเยื่อตาย มีการย่อยสลายเซลล์และเนื้อเยื่อที่ตายโดยเอนไซม์ภายใน Lysosome ของเซลล์เอง เช่น กรณีเนื้อสมองตายจากการขาดเลือด และ/หรือ มีการย่อยสลายโดยเอนไซม์จากเซลล์อักเสบในปฏิกิริยาการอักเสบ เช่น การอักเสบเป็นหนอง (Pus Formation หรือ Suppurative Inflammation) ดังนั้นส่วนของเนื้อตายจะเปลี่ยนสภาพเป็นของเหลว

ดังนั้นตามรูปภาพที่ 8 เป็นภาพตัดขวางของตับ ที่มีฝีหนองขนาดใหญ่ จะเห็นว่าเนื้อตับได้เปลี่ยนแปลงเป็นของเหลวสีครีม และถ้าผ่าของเหลวดังกล่าวไปตรวจจะประกอบด้วยเศษเซลล์ที่ตายและกำลังถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์ และ เซลล์อักเสบ โดยเฉพาะ Neutrophils และ Macrophages จำนวนมาก



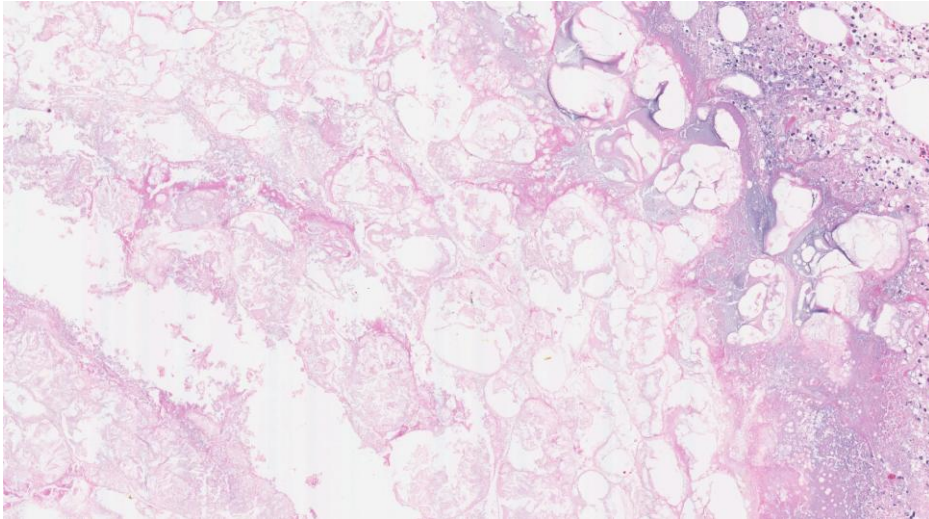
Picture 8: Liver abscess

Gross: ส่วนของเนื้อตับที่มีการติดเชื้อและเป็นฝี เนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าวถูกย่อยให้กลายเป็นของเหลวสีครีม

Fat Necrosis

คือการตายแบบ Necrosis ของเซลล์และเนื้อเยื่อไขมัน แบ่งออกเป็น

- **Enzymatic Fat Necrosis** คือ การตายของเนื้อเยื่อไขมันรอบๆตับอ่อน ในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (Acute Pancreatitis) เนื่องจากเอนไซม์ Lipase ที่รั่วมาจากตับอ่อนที่อักเสบ จะย่อย Triglyceride ในเซลล์ไขมันให้กลายเป็น Glycerol และ Fatty acids ซึ่งจะไปจับกับแคลเซียมในเลือด กลายเป็น Calcium soap ดังนั้นจากการสังเกตด้วยตาเปล่า (Gross Examination) จะพบหย่อม หรือ ก้อนสีขาวต่างๆ (Opaque chalky white plaques and nodules) ที่เนื้อเยื่อไขมันรอบๆ ตับอ่อน นอกจากนั้นอาจจะพบมีการตายของเนื้อเยื่อไขมันที่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง หรือ ในไขกระดูก เนื่องจากเอนไซม์ Lipase รั่วเข้าสู่กระแสเลือดได้ และจากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์พบว่า เนื้อเยื่อไขมันจะส่วนที่ตายจะยังพอเห็นขอบเขตเซลล์ได้ในระยะเบื้องต้น แต่ภายในเซลล์จะเห็นเป็นปื้นสีชมพูอ่อนๆ ดังรูปภาพที่ 9



Picture 9: Enzymatic fat necrosis

จากรูป ภายในเซลล์ไขมันที่ตายจากการถูกย่อยด้วยเอนไซม์ มีลักษณะเป็นปื้นสีชมพู

- **Non-enzymatic Fat Necrosis** เนื้อเยื่อไขมันตายในรูปแบบนี้จะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการอักเสบ มักจะพบภายหลังการบาดเจ็บกระทบกระแทกที่เต้านม หรือเนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนัง เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Traumatic Fat Necrosis จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบว่า มีการตายของเซลล์ไขมันและการอักเสบเกิดขึ้นในบริเวณดังกล่าว โดยจะพบมีเซลล์อักเสบจำพวก Macrophages ที่มีขนาดโตขึ้น เนื่องจากมีCytoplasm มากและใส เรียกว่า Foamy macrophages นอกจากนั้นจะยังพบเซลล์อักเสบชนิดอื่นๆได้ เช่น Neutrophils, Lymphocytes เป็นต้น เมื่อระยะเวลาผ่านไป บริเวณเนื้อเยื่อที่ตายจะถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อไฟบรัสมากขึ้น ทำให้มีลักษณะเป็นก้อน ทำให้สับสนกับเนื้องอกได้

Caseous Necrosis

Caseous Necrosis เป็นรูปแบบพิเศษของการตายของเนื้อเยื่อแบบ Necrosis เกิดจากปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ Mycobacterium โดยเฉพาะ Mycobacterium tuberculosis หรือ เชื้อวัณโรค

รูปภาพที่ 10 จากการสังเกตด้วยตาเปล่า (Gross Examination) ภายในหน้าตัดของต่อมน้ำเหลืองที่โต พบ เนื้อตายเป็นหย่อมๆ มีสีเหลืองคล้ายเนย (Cheese-like appearance) บริเวณดังกล่าวเกิดจากการรวมกลุ่มของ Macrophages ที่มีลักษณะเฉพาะ คือ มีขอบเขตเซลล์ไม่ชัด Cytoplasm สีชมพูปริมาณมาก เรียกว่า Epithelioid histiocytes และ Multinucleated giant cells (ซึ่งเกิดจากเซลล์ Epithelioid histiocytes หลายๆ เซลล์รวมตัวกันเป็นเซลล์ตัวโตที่มีหลายนิวเคลียส) การรวมกลุ่มของเซลล์ดังกล่าวเรียกว่า Granuloma และพบการตายรูปแบบคล้ายกับ Coagulative necrosis ตรงกลาง Granuloma จึงเรียกว่า Caseous Necrosis

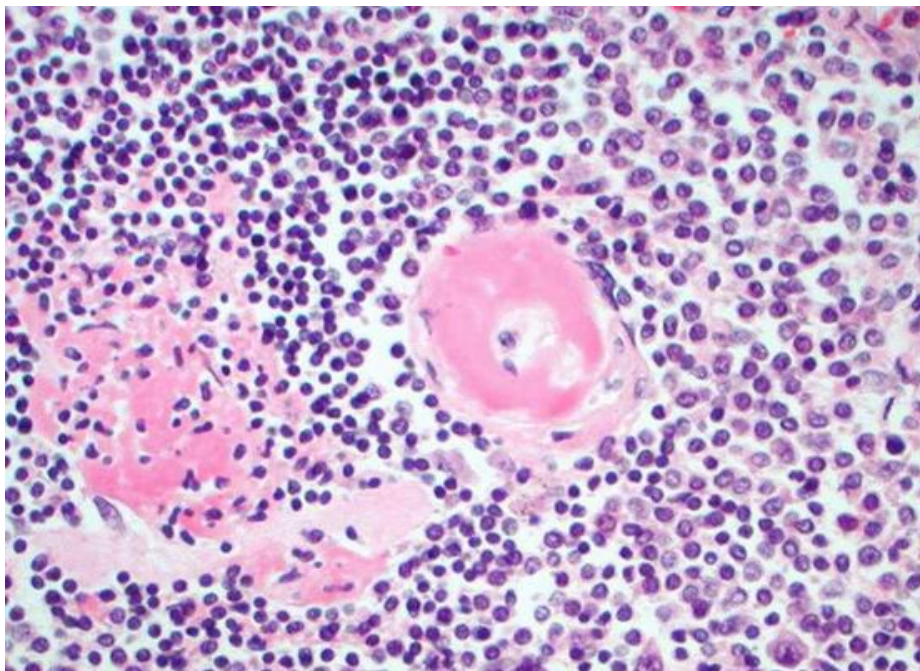


Picture 10: Caseous necrosis ที่ต่อมน้ำเหลือง

จากรูป ต่อมน้ำเหลืองโตหลายต่อม ซึ่งที่หน้าตัดมีหย่อมเนื้อตายสีเหลืองครีมคล้ายเนย

Fibrinoid Necrosis

Fibrinoid Necrosis เป็นรูปแบบพิเศษของการตายของเนื้อเยื่อแบบ Necrosis ที่หลอดเลือด ส่วนใหญ่เกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายเอง



Picture 11: Fibrinoid necrosis ที่ผนังหลอดเลือด

และเมื่อมีการสะสมของ immune complex ที่ผนังของหลอดเลือด ดังนั้นผนังของหลอดเลือดจะถูกแทนที่ด้วยปื้นสีชมพูซึ่งเป็น immune complex และอาจพบ Fibrinoid Necrosis ของ Arterioles ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รุนแรงได้ ดังรูปภาพที่ 11

Gangrenous necrosis

Gangrenous necrosis หรือ Gangrene เป็นศัพท์ทางคลินิกที่ใช้บ่อย กรณีที่มีการตายของเนื้อเยื่อจำนวนมาก (Extensive Tissue Necrosis) ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้กับการขาดเลือดตายของขา และ ลำไส้ แบ่งตามลักษณะที่สังเกตด้วยตาเปล่าออกเป็น Dry gangrene และ Wet gangrene



Picture 12: Intestinal gangrene

ส่วนของลำไส้เล็กที่ตายจากการขาดเลือด จะเป็นสีดำซึ่งมีขอบเขตแยกจากส่วนปกติได้ชัดเจน

Dry gangrene ใช้ในกรณีหลอดเลือดแดงที่ขาดกั้น ทำให้เกิด Coagulative Necrosis ของเนื้อเยื่ออย่างมาก บริเวณเนื้อตายมีสีดำ แห้ง และแยกจากเนื้อเยื่อปกติได้ชัดเจน ส่วน Wet gangrene เรียกเมื่อการตายของเนื้อเยื่อจากการขาดเลือดนั้น มีการติดเชื้อร่วมด้วย ทำให้บริเวณเนื้อตายบวมแดง แฉะ แยกจากเนื้อเยื่อปกติได้ไม่ชัดเจน เนื่องจากการติดเชื้อทำให้มี Liquefactive Necrosis ของเนื้อตายร่วมด้วย ปฏิกิริยาการอักเสบที่เกิดขึ้นตามหลังการติดเชื้อ ทำให้มีการย่อยสลายเนื้อเยื่อที่ตายแล้วโดยเอนไซม์ที่ได้จากเซลล์อักเสบ โดยเฉพาะ Neutrophils

ผลกระทบทางคลินิกเมื่อเกิด Necrosis (Clinical Effects of Necrosis)

Abnormal Function

เมื่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่เป็นส่วนประกอบของอวัยวะนั้นตาย ผลตามมาก็คือ อวัยวะ หรือ เนื้อเยื่อดังกล่าวทำงานผิดปกติ หรือ ไม่ทำงาน ผู้ป่วยจะมีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิกตามมา ดังเช่น กรณีผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างรุนแรง ทำให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจส่วนปกติ นำเลือดไปเลี้ยงร่างกายไม่เพียงพอ เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในที่สุด เป็นต้น อย่างไรก็ตามอาการทางคลินิกยังขึ้นกับ ชนิดของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ตาย ปริมาณของเนื้อเยื่อที่ตาย และ ปริมาณเนื้อเยื่อปกติที่ยังคงเหลืออยู่ นั้นสามารถทำงานทดแทนได้หรือเปล่า ดังเช่น กรณีการขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง ทำให้เนื้อสมองส่วน Motor Cortex เพียงบางส่วนตาย แม้จะเป็นพื้นที่ที่ไม่มาก แต่ก็ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือ อัมพาตได้

ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยที่กล้ามเนื้อหัวใจตายในปริมาณไม่มาก ก็อาจจะไม่มีผลทางคลินิกได้ หรือ ผู้ป่วยที่ไตข้างใดข้างหนึ่งขาดเลือดเลี้ยงจนทำให้เนื้อไตตายเกือบทั้งหมด แต่ผู้ป่วยก็ยังไม่มีอาการไตวาย เนื่องจากไตข้างที่เหลือสามารถทำงานทดแทนได้ เป็นต้น

นอกจากการทำงานที่เสียไปแล้ว บางครั้งอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นค่อนข้างหลากหลาย ดังเช่น การตายของเนื้อสมองหยาบเล็กๆ ไม่มีผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรง แต่กลายเป็นแหล่งกำเนิดกระแสไฟฟ้า ทำให้ผู้ป่วยชักได้ หรือ การที่มีบางส่วนของลำไส้ตาย ทำให้การบีบตัวของลำไส้บริเวณดังกล่าวเสียไป เกิดการอุดตันของลำไส้ หรือ ผู้ป่วยที่มีการตายของเนื้อปอด และมีเลือดออกที่บริเวณเนื้อตายทำให้ไอเป็นเลือด

Bacterial Infection

เมื่อมีเนื้อตาย สิ่งก็ตามมาก็คือ การติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย ทำให้อาการแยลง นอกจากนั้นเชื้อโรคอาจจะแพร่กระจายไปตามกระแสเลือดและน้ำเหลือง ทำให้ติดเชื้อรุนแรงได้

Release of Contents of Necrotic Cells

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

Systemic effects

เมื่อเซลล์ตายจะมีการหลั่งสาร Pyrogens ออกจากเซลล์ที่ตายแล้ว ซึ่งสารดังกล่าวจะกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบผลทำให้เกิดไข้ (Fever)

Local effects

เมื่อมีการตายของเซลล์เยื่อที่อวัยวะ เช่น ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ และ ทางเดินปัสสาวะ จะทำให้เกิดแผลและมีเลือดออกที่อวัยวะดังกล่าวได้ ดังนั้น Local effects จะขึ้นกับความรุนแรงและตำแหน่งของเนื้อตาย

กลไกการบาดเจ็บของเซลล์ (Mechanisms of Cell Injury)

กลไกการบาดเจ็บของเซลล์มีความซับซ้อนและเกี่ยวเนื่องเชื่อมโยงกันค่อนข้างมาก การตอบสนองของเซลล์ต่อสิ่งเร้าขึ้นอยู่กับ ชนิด ความรุนแรง และระยะเวลาที่สัมผัสกับสิ่งเร้า หรือ สาเหตุที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ นอกจากนี้ ชนิดของเซลล์ก็มีความสำคัญอย่างยิ่ง เซลล์แต่ละชนิดเมื่อเจอกับสิ่งเร้าเดียวกัน ก็มีการตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้แตกต่างกัน การบาดเจ็บของเซลล์ที่เกิดขึ้นเป็นผลของเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีที่แตกต่างกัน ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติของระบบและส่วนสำคัญต่างๆของเซลล์

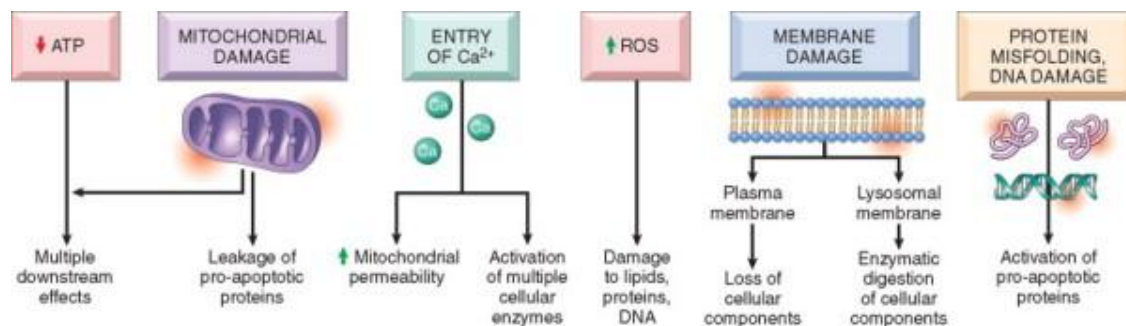


Diagram 6: กลไกหลักๆที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บ

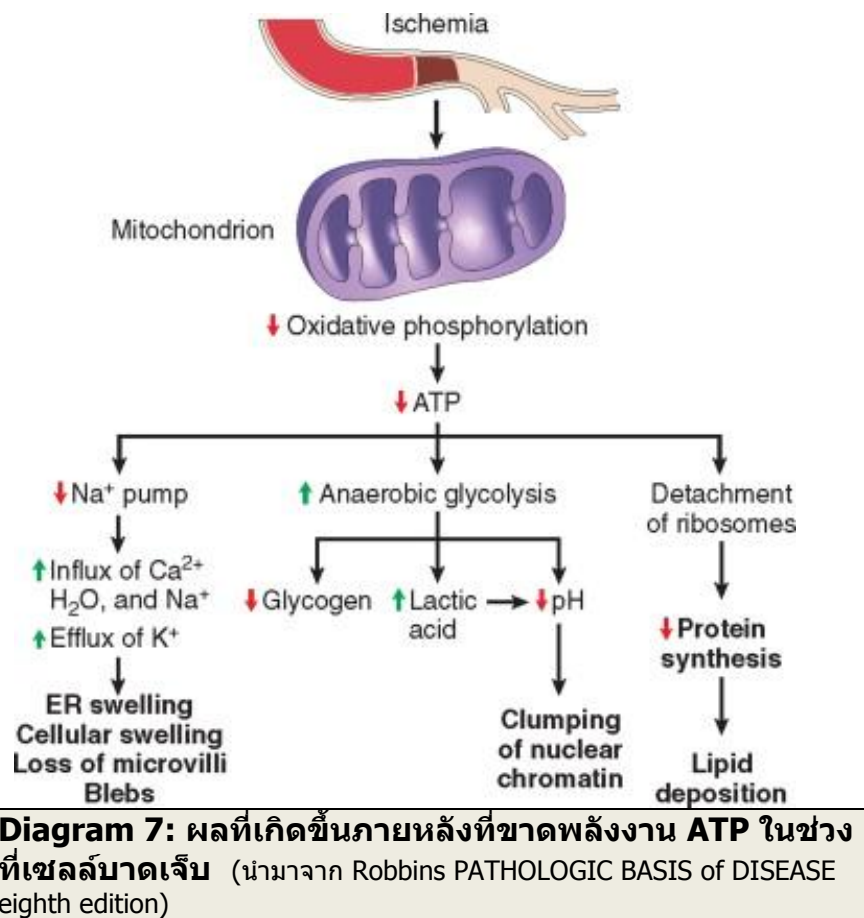
(นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

พอจะสรุปได้ว่า การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีภายในเซลล์หนึ่งๆนั้น ถูกกระตุ้นโดยสิ่งเร้าที่แตกต่างกัน หลายอย่าง ซึ่งทำให้เซลล์บาดเจ็บ

การสร้างพลังงาน ATP ของเซลล์ไม่เพียงพอ Impaired Energy Production

Adenosine triphosphate (ATP) คือ พลังงานที่สำคัญเพื่อความคงอยู่และรักษาสมดุลของเซลล์ และ พลังงาน ATP นี้ส่วนใหญ่จะสร้างจาก Aerobic respiration (Oxidative Phosphorylation) ที่ Mitochondria ซึ่งขบวนการดังกล่าวต้องการ ออกซิเจน และ Glucose มาทำปฏิกิริยากัน ดัง Diagram 7 และในบางสภาวะ เช่น เมื่อขาดออกซิเจน ร่างกายจะสร้างพลังงาน ATP โดยอาศัย Glycolytic pathway แทน ดังนั้นสาเหตุหลักๆที่ทำให้ร่างกายขาดพลังงาน ATP คือ ขาดออกซิเจน (ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ความผิดปกติของระบบไหลเวียนเลือด ภาวะโลหิตจาง และความผิดปกติของ Hemoglobin) สารอาหารไม่เพียงพอ (ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือ Hypoglycemia) การบาดเจ็บของ Mitochondria (Mitochondria swelling ทำให้ uncoupling of oxidation and phosphorylation) และ สารพิษใดๆ (Cyanide poisoning)

เนื่องจากในการทำงานระดับเซลล์ต้องอาศัยพลังงาน ATP ทั้ง การทำงานของ Cell membrane การสร้างโปรตีนและไขมัน ดังนั้นถ้า พลังงาน ATP ลดลงเหลือ 5 - 10 %ของระดับปกติจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติที่ระบบและส่วนต่างๆภายในเซลล์ ดัง Diagram 7 คือ



- การทำงานของ The energy-dependent sodium pump ที่ Cell membrane ทำงานผิดปกติ จึงเกิดการไหลของ น้ำและ Sodium จากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ และ Potassium ไหลออกภายนอก ทำให้เซลล์และ organelles ต่างๆบวมน้ำ
- เมื่อมีการไหลของ น้ำและ Sodium จากภายนอก เข้าสู่ภายในเซลล์แล้ว ผลตามมาก็คือ การบวมของ Organelles อื่นๆ เช่น rough Endoplasmic Reticulum ทำให้เกิดการแยกตัวของ ribosome ออกจาก Endoplasmic Reticulum เกิดความผิดปกติของการสร้างโปรตีน และยังทำให้ Mitochondria swelling เป็นผลให้ร่างกายขาด ATP มากยิ่งขึ้น
- เมื่อร่างกายขาดออกซิเจน เซลล์จะปรับไปสร้างพลังงานโดยใช้ขบวนการที่ไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic Metabolism) แทนทำให้มี lactic acid มาก ปริมาณ Glycogen ที่สะสมลดลง และภายในเซลล์เป็นกรด (ค่า pH ลดลง) ซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ต่างๆภายในเซลล์
- การทำงานของ Calcium pump ผิดปกติทำให้ แคลเซียมจากภายนอกไหลเข้าสู่ภายในเซลล์
- เมื่อเซลล์ขาดออกซิเจนหรือกลูโคส จะเกิดการตอบสนองภายในเซลล์ที่เรียกว่า Unfolding protein response
- ในภาวะที่เซลล์เป็นกรด ทำให้เกิด Chromatin clumping และ Disruption of organelle membrane โดยเฉพาะถ้า lysosome แตก เอนไซม์ที่บรรจุใน lysosome ก็จะหลุดออกมาทำลายส่วนต่างๆ ของเซลล์ สุดท้ายเซลล์ก็จะตาย

การบาดเจ็บของ Mitochondria Mitochondrial Damage

Mitochondria เป็น Organelles ที่สำคัญเกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงาน ATP และมีบทบาทที่สำคัญในการบาดเจ็บของเซลล์ การบาดเจ็บของ Mitochondria เกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ เมื่อปริมาณความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้น Reactive oxygen species (ROS) ภาวะขาดออกซิเจน และ สารพิษ และ ผลที่เกิดขึ้นภายหลังที่มีการบาดเจ็บหรือผิดปกติของ Mitochondria ดัง Diagram 8

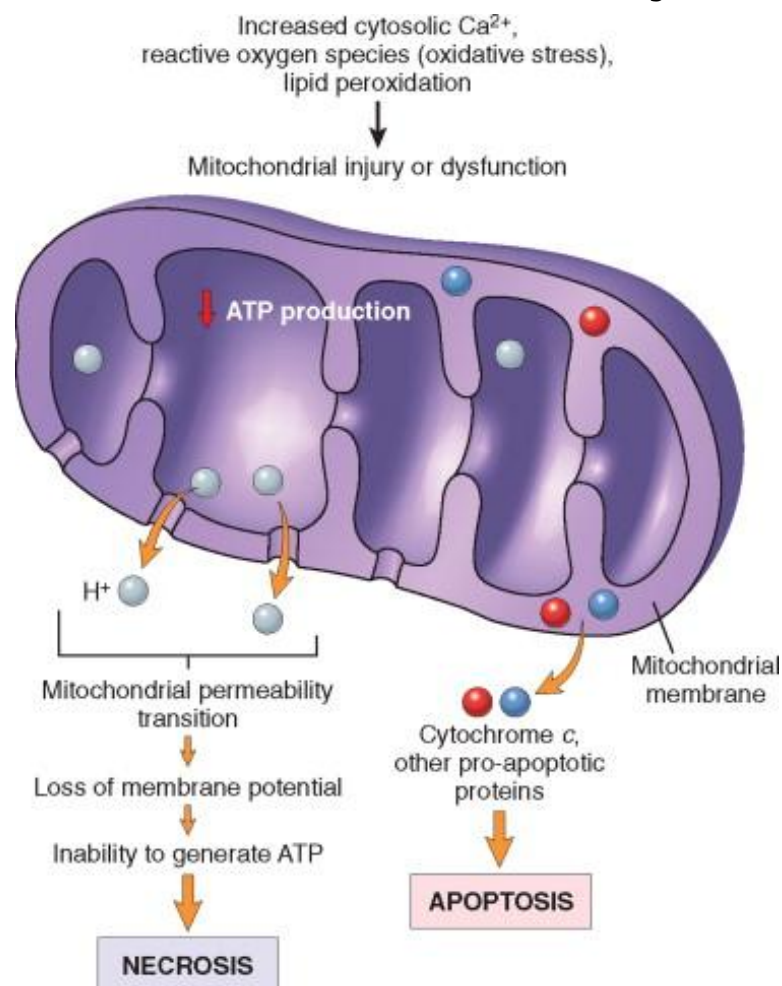


Diagram 8: ผลที่เกิดขึ้นภายหลังที่ Mitochondria ผิดปกติ (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

- การบาดเจ็บหรือผิดปกติของ Mitochondria ทำให้เกิด Mitochondrial permeability transition pore และการเปิดของ pore นี้จะส่งผลต่อ Membrane potential ส่งผลให้ Oxidative Phosphorylation ลดลงและ พลังงาน ATP ลดลง จนกระทั่งเซลล์ตายในที่สุด
- การบาดเจ็บหรือผิดปกติของ Mitochondria ทำให้การผ่านเข้า-ออกที่ Outer membrane ผิดปกติ สารหรือโปรตีนหลายชนิดที่อยู่ระหว่าง Inner และ Outer membrane ของ Mitochondria ไหลเข้าสู่ Cytoplasm โดยเฉพาะ Cytochrome c ซึ่งจะกระตุ้นให้เซลล์ตายแบบ Apoptosis ได้

ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ที่สูง Influx of Calcium and Loss of Calcium Homeostasis

แคลเซียมมีบทบาททางชีวเคมีในเซลล์ที่บาดเจ็บ ซึ่งโดยปกติแล้ว Cytosol free calcium นั้นมีระดับความเข้มข้นที่ต่ำมาก ($-0.1 \mu\text{mol}$) ในขณะที่ความเข้มข้นของแคลเซียมภายนอกเซลล์นั้นสูงกว่ามาก (1.3 mmol) และปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ส่วนใหญ่จะอยู่ใน Mitochondria และ ER ในภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อ-Ischemia และการได้รับสารพิษบางอย่างทำให้ปริมาณของ Cytosol free calcium เพิ่มขึ้น จากการไหลออกของแคลเซียมจาก Mitochondria และ ER และการไหลเข้าของแคลเซียมจากภายนอกเซลล์ และเมื่อปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ที่สูงจะทำให้เกิดความผิดปกติดัง Diagram 9

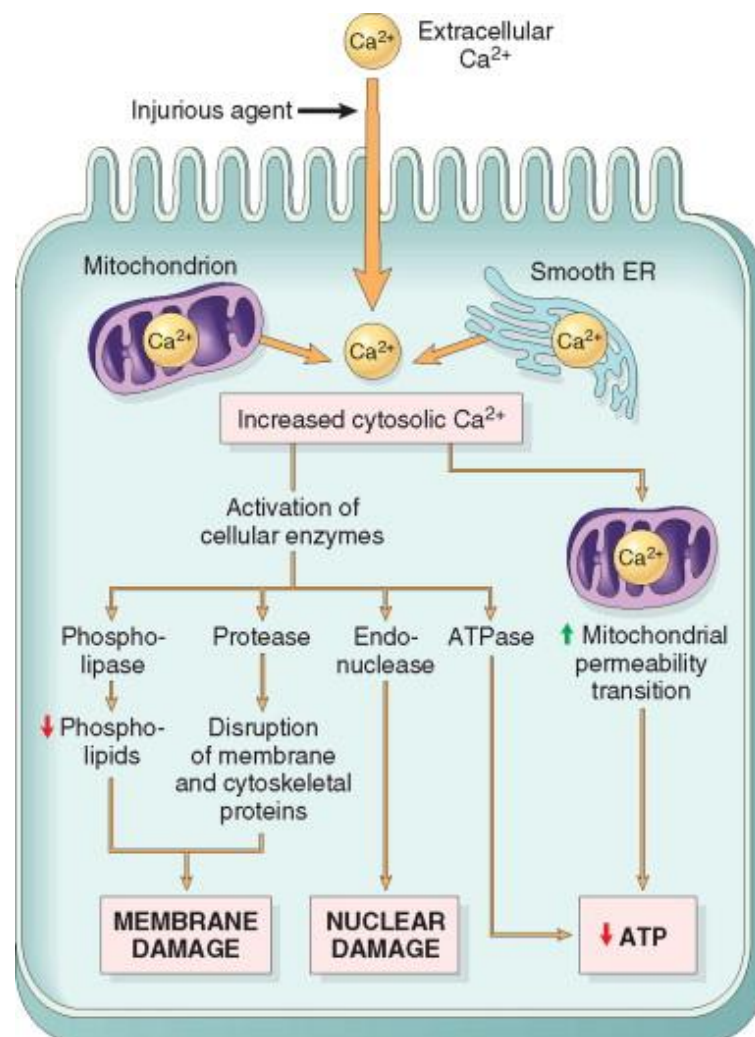


Diagram 9: บทบาทของปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ที่สูงกับการบาดเจ็บของเซลล์ (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

- การสะสมของแคลเซียมภายใน Mitochondria จะกระตุ้นให้ Mitochondrial permeability transition pore เปิดและการสร้างพลังงาน ATP ลดลง
- การเพิ่มขึ้นของ Cytosol free calcium จะกระตุ้นเอนไซม์หลายตัวที่ทำให้เซลล์บาดเจ็บมากขึ้น ได้แก่ Phospholipases (ทำลาย Cell membrane) Proteases

(ย่อย Membrane และ Cytoskeletal protein) และ ATPase (ทำให้พลังงาน ATP ลดลง)

- การเพิ่มขึ้นของ Cytosol free calcium กระตุ้น Caspase โดยตรงและเพิ่ม Mitochondria permeability ดังนั้นจะทำให้ Cytochrome C หลุดเข้า Cytoplasm กระตุ้น Caspase และ apoptosis

การสะสมของ Oxygen - derived free radicals (Oxidative Stress)

Reactive oxygen species (ROS) เป็นกลไกสำคัญที่ทำลายเซลล์ในหลายภาวะ ทั้ง การบาดเจ็บเนื่องจากสารเคมี รั้งสี Ischemic-reperfusion injury ภาวะเซลล์แก่ และการทำลายเชื้อโรคโดยเซลล์อักเสบ Macrophage

อนุมูลอิสระ และสามารถทำปฏิกิริยาได้ทั้ง สารอินทรีย์ และ สารอนินทรีย์ได้แก่ Protein Lipid Carbohydrate และ Nucleic acids ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ Membrane และ Nucleus นอกจากนี้อนุมูลอิสระยังสามารถกระตุ้นตนเองและสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มได้อีก

ROS เป็นอนุมูลอิสระของออกซิเจน สร้างมาจากกระบวนการสร้างพลังงานใน Mitochondria และสามารถกำจัดได้โดยกลไกปกติภายในเซลล์ ถ้าร่างกายมีการสร้าง ROS เพิ่มขึ้น หรือ กลไกที่ทำหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระผิดปกติ จะมีการสะสมของ ROS เพิ่มขึ้น เรียกว่า Oxidative Stress ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ทั้ง เซลล์บาดเจ็บ มะเร็ง ความแก่ชรา และโรคบางอย่าง – Alzheimer disease ในทางกลับกัน อนุมูลอิสระเหล่านี้ก็มีประโยชน์ เป็นเครื่องมือทำลายเชื้อโรคต่างๆของเซลล์อักเสบ ROS ที่สำคัญได้แก่ superoxide anion (O_2^-), Hydrogen peroxide (H_2O_2), Nitric oxide (**NO**), Hydroxyl radical (OH^\cdot), and Peroxynitrite ($ONOO^-$) เป็นต้น

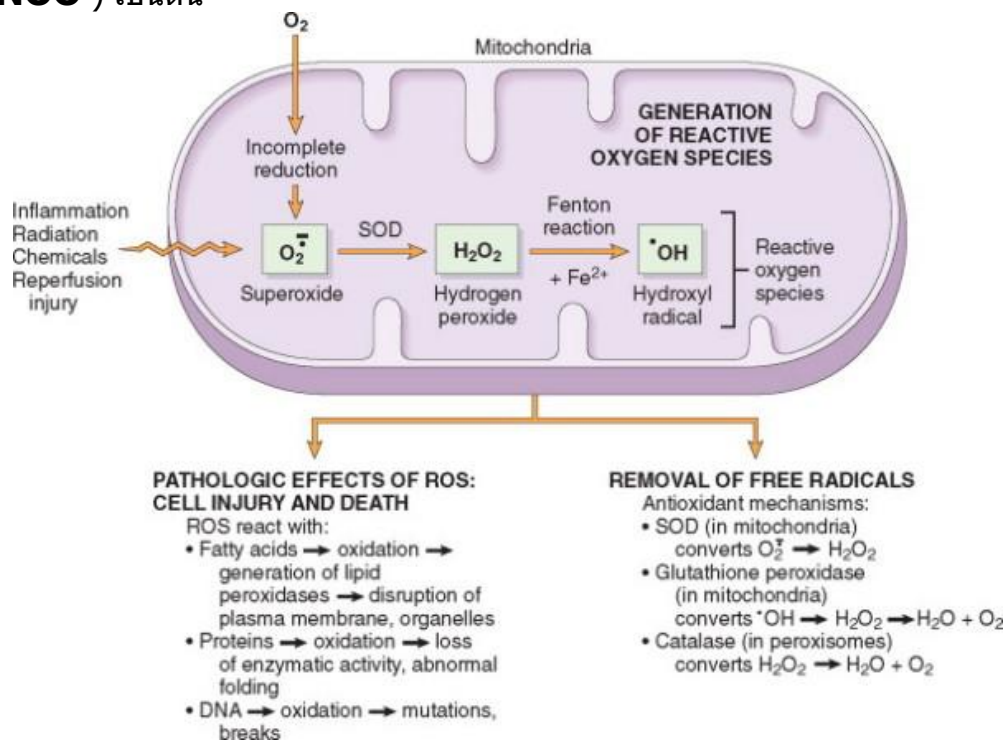


Diagram10: บทบาทของ ROSกับการบาดเจ็บของเซลล์ (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

ปริมาณของ ROS ในเซลล์หรือเนื้อเยื่อขึ้นกับปริมาณการสร้างและความสามารถของกลไกปกติของร่างกายในการกำจัด ROS ร่างกายสามารถสร้าง ROS ได้จาก Reduction-oxidation reaction ที่เกิดขึ้นในขบวนการเมตาบอลิซึมปกติของร่างกาย Absorption of Radiant Energy จาก UV light หรือ X-ray ผลจากปฏิกิริยาการอักเสบ (Inflammation) เมตาบอลิซึมของสารเคมีและยา การเปลี่ยนรูปแบบของแร่ธาตุในร่างกาย ได้แก่ การเปลี่ยนจาก Ferrous (Fe^{2+}) ไปเป็น Ferric (Fe^{3+}) ซึ่งเป็นรูปแบบที่เสถียรในเซลล์ ทำให้ได้ Hydroxyl radical (OH^{\cdot}) เป็นต้น และ NO เองก็เป็นอนุมูลอิสระที่สามารถเปลี่ยนเป็น Peroxynitrite (ONOO^{\cdot}) เช่นเดียวกับ NO_2 และ NO_3^- ได้

กลไกของร่างกายที่ทำหน้าที่กำจัด ROS ได้แก่ Vitamin E และ A (ทำหน้าที่ยับยั้งการสร้างและยับยั้งอนุมูลอิสระเหล่านี้) โปรตีนที่จับกับ reactive iron และ copper เพื่อเก็บสะสม หรือ การรับส่งในร่างกาย (เช่น Transferrin, ferritin, Lactoferrin, and Ceruloplasmin) และเอนไซม์ที่จะเปลี่ยนอนุมูลอิสระให้เป็นโมเลกุลที่คงที่ (Catalase ที่ Peroxisomes, Superoxide dimutases ใน Mitochondria และ Cytoplasm, and Glutathione peroxidase

จาก Diagram 10 ROS ทำให้เซลล์บาดเจ็บโดย

- **Lipid peroxidation ที่ Membrane** ROS ทำปฏิกิริยาทั้ง Lipid ที่ Organelles และ Cell membrane
- **Oxidative modification of Protein** ROS ทำให้โครงสร้างโปรตีนผิดปกติ
- **Lesion in DNA** ROS จับกับ DNA และทำลาย DNA ทำให้เกิดภาวะแก่ชราและมะเร็ง

โครงสร้างและหน้าที่ ของ Cell membrane ผิดปกติ Impaired Cell Membrane Function

ความผิดปกติทางโครงสร้างส่งผลต่อหน้าที่ในการควบคุมการผ่านเข้า-ออกของสารต่างๆภายในเซลล์ของ Cell membrane และความผิดปกติดังกล่าวจะพบเกือบทุกชนิดของเซลล์บาดเจ็บ ยกเว้น การตายของเซลล์แบบ Apoptosis

สาเหตุที่ทำให้โครงสร้างและหน้าที่ ของ Cell membrane ผิดปกติ ได้แก่

- Production of Free Radicals; Free Radicals หรือ อนุมูลอิสระ เป็นโมเลกุลที่ไม่คงตัว (Unstable Particle) สามารถทำปฏิกิริยาเคมีกับโมเลกุลข้างเคียงแล้วทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ได้ โดยเฉพาะ Free Radicals ที่มีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบ เช่น Superoxide, Hydroxyl radical, and Hydrogen peroxide ทำปฏิกิริยากับไขมันที่ Cell membrane ทำให้ Cell membrane เสียหาย นอกจากนี้ Free Radicals สามารถกระตุ้น สาร Complement ในน้ำเลือด ทำให้มีการสร้าง C5b, C6, C7, C8 และ C9 ทำหน้าที่คล้าย Phospholipase ย่อย Cell membrane
- ในภาวะขาดออกซิเจน หรือมีความผิดปกติของ Mitochondria ทำให้สร้างพลังงาน ATP ลดลง จะทำให้การสร้าง Phospholipid ซึ่งเป็นองค์ประกอบของ Cell membrane ลดลง

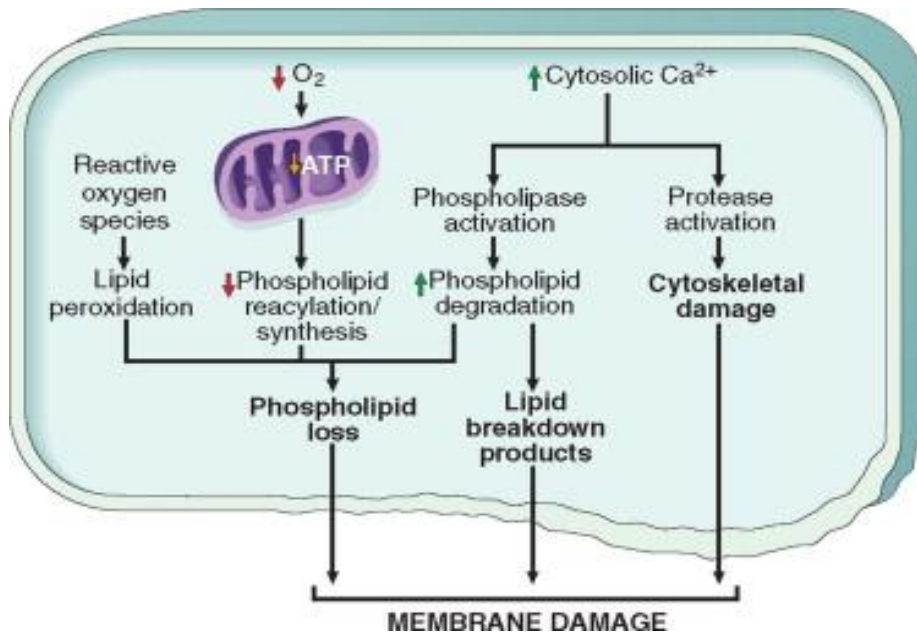


Diagram 11: บทบาทของ Cell membrane ต่อการบาดเจ็บของเซลล์ (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

- เมื่อปริมาณ Cytosol free calcium เพิ่มขึ้น จะกระตุ้น Phospholipase ในเซลล์เอง มาย่อย Phospholipid ที่ Cell membrane
- การเพิ่มขึ้นของ Cytosol free calcium จะกระตุ้นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ย่อย Cytoskeletal ภายในเซลล์ ที่ทำให้ที่พุงและสร้างความแข็งแรงให้กับ Cell membrane
- นอกจากนั้น การทำลาย Cell membrane อาจเกิดขึ้นโดยตรงจาก เอนไซม์ที่หลั่งจากตับอ่อนมาย่อยเซลล์เนื้อเยื่อไขมันในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบ หรือจากการแทรกผ่าน Cell membrane เข้าสู่เซลล์โดยตรงโดยเชื้อไวรัส หรือจากผลของภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ถูกกระตุ้นให้ทำลายเชื้อไวรัสที่แฝงตัวในเซลล์ หรือ ความร้อนจัด เย็นจัด และ สารเคมีบางชนิด

เมื่อมีความผิดปกติทางโครงสร้างส่งผลต่อหน้าที่ในการควบคุมการผ่านเข้า-ออกของสารต่างๆภายในเซลล์ของ Cell membrane แล้ว จะส่งผลต่อความเข้มข้นและปริมาณของสารประกอบและเกลือแร่ภายในเซลล์ ทำให้ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ รวมทั้งการสร้างพลังงาน ATP ถ้า Membrane ของ Mitochondria เสียหาย จะทำให้มีการปิดของ pore ทำให้การสร้างพลังงาน ATP ลดลง และมีการรั่วไหลออกของ Cytochrome C ไปกระตุ้นการตายแบบ Apoptosis และถ้า Membrane ของ Lysosome เสียหายเอนไซม์ที่อยู่ภายในนั้น (RNases, DNases, proteases, phosphatases, glucosidase, and Cathepsin) ออกมาย่อยส่วนต่างๆภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ตายแบบ Necrosis

Lipofuscin คือ เม็ดสีน้ำตาลทอง ขนาดเล็ก ซึ่งได้จากการทำลายส่วนของ membrane ของทั้งเซลล์และ Organelles โดยจะพบการสะสมของเม็ดสีชนิดนี้มากที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ตับ และ สมอง การสะสมของเม็ดสีชนิดนี้จะพบมากในคนสูงอายุ และผู้ป่วยจากโรคเรื้อรัง ซึ่งมักจะขาดสารต้านอนุมูลอิสระ โดยไม่พบมีความผิดปกติของอวัยวะที่มีเม็ดสีนี้สะสมอยู่ และจัด Lipofuscin เป็น "Wear and Tear" Pigment หรือ สัญลักษณ์ ของความเสื่อมถอยของร่างกาย

ความผิดปกติของสารพันธุกรรม Genetic Alteration

DNA ที่อยู่บนโครโมโซมนั้น คือที่รวมของรหัสพันธุกรรมที่กำหนดและควบคุม เซลล์ในร่างกาย โดยควบคุมการสร้าง Structural Protein, Growth-regulating Proteins และ เอนไซม์ต่างๆ ดังนั้นปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า ความผิดปกติของสารพันธุกรรม เป็นสาเหตุของการบาดเจ็บและตายของเซลล์ และทำให้เกิดโรคมามากมายหลายชนิด

ความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่เกิดขึ้น อาจจะได้รับถ่ายทอดมาจากพ่อแม่ ที่เรียกว่า Inherited genetic abnormalities หรือ เกิดขึ้นเองในภายหลัง ที่เรียกว่า Acquired genetic abnormalities และเป็นที่ทราบกันดีว่า มีปัจจัยแวดล้อมหลายอย่างที่สามารถทำให้มีการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม รวมทั้ง การติดเชื้อไวรัสบางชนิด รังสี สารเคมีและยาบางอย่าง เป็นต้น

อาการทางคลินิกและพยาธิสภาพที่ปรากฏ เมื่อมีความผิดปกติของสารพันธุกรรมนั้น ขึ้นอยู่กับ ความรุนแรงของความผิดปกติ ตำแหน่งของความผิดปกติและยีนที่ผิดปกติ นั้นทำหน้าที่ควบคุมอะไร และ ความผิดปกตินั้นเกิดขึ้นตั้งแต่เมื่อไร ดังนั้นถ้าเป็น Inherited genetic abnormalities อาการอาจจะปรากฏตั้งแต่แรกเกิด หรือ ถ้าเป็น Acquired genetic abnormalities อาการมักจะปรากฏหลังคลอดแล้ว

ความผิดปกติของสารพันธุกรรม บางครั้งอาจจะไม่แสดงอาการทางคลินิกให้ตรวจพบ โดยจะพบความผิดปกติในระดับของเซลล์เท่านั้น แต่บางครั้งความผิดปกติที่เกิดขึ้นก็อาจจะปรากฏอาการทางคลินิกชัดเจน ดังนั้นความผิดปกติในระดับของเซลล์ที่เกิดขึ้นภายหลังมีความผิดปกติของสารพันธุกรรม ได้แก่

- Failure of Synthesis of Structural Proteins; ภายหลังจากติดเชื้อไวรัสอย่างรุนแรง ส่งผลทำให้เซลล์ตาย เนื่องจาก ติดเชื้อไวรัสอย่างรุนแรงนั้น ยับยั้งการสร้างโปรตีนที่สำคัญบางอย่างของเซลล์ แต่ถ้าวirusนั้นไม่รุนแรงมาก จะทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างโปรตีนเพียงบางส่วนและเซลล์ที่ติดเชื้อก็จะไม่ถึงตาย
- Failure of Mitosis; การรบกวนหรือการยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์นั้น มักจะเกิดกับเซลล์บางชนิดที่มีศักยภาพในการเพิ่มจำนวนและในภาวะปกติจะมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเพื่อทดแทนเซลล์เก่าอย่างสม่ำเสมอ (Labile cells) อยู่แล้ว เช่น กรณีที่เกิดความผิดปกติยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ เซลล์ไขกระดูก จะทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง ติดเชื้อง่ายและมีเลือดออกง่าย เนื่องจาก เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดต่ำ เป็นต้น
- Failure of Growth-regulating Proteins; ความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่ควบคุมการสร้าง Growth-regulating Proteins เหล่านี้จะพบเป็นสาเหตุของเนื้องอกและมะเร็ง
- Failure of Enzyme synthesis; ความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์นี้ถ้าเกิดตั้งแต่ในระยะตัวอ่อน จะทำให้เป็นโรคเมตาบอลิซึมผิดปกติตั้งแต่กำเนิด เรียกว่า Inborn errors of metabolism และ ถ้าความผิดปกตินี้เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่สำคัญต่อชีวิตหลายๆก็จะทำให้อาการของโรครุนแรงและตายได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ แต่ถ้าความผิดปกตินี้เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่สำคัญไม่มาก การบาดเจ็บของเซลล์อาจจะไม่มาก หรือเรียกว่า Sublethal cellular injury ซึ่งอาการที่ปรากฏจะไม่รุนแรงและอาการจะค่อยเป็นค่อยไป

การสะสมของสารภายในเซลล์ (Intracellular Accumulation)

การสะสมของสารภายในเซลล์ (Intracellular Accumulation) ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของเซลล์และเนื้อเยื่อที่เซลล์นั้นประกอบอยู่ โดยสารที่สะสมอาจเป็น ดัง Diagram 12

- สารที่พบได้ปกติภายในเซลล์ สร้างด้วยอัตราปกติ แต่อัตราในการเมตาบอลิซึมช้ากว่าปกติไม่สามารถกำจัดสารดังกล่าวได้ทันเวลา เช่น ภาวะ Fatty change ในตับ
- สารที่จะไม่พบอยู่ภายในเซลล์ปกติ แต่จะพบภายในเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีน ทำให้เมตาบอลิซึมผิดปกติและมีการสะสมของสารที่ผิดปกติภายในเซลล์
- สารที่พบได้ปกติภายในเซลล์ แต่สะสมเนื่องจากมีความผิดปกติของเอนไซม์ที่ย่อยเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้เกิดการสะสมของสารดังกล่าว
- สารจากภายนอกเข้ามาสะสมภายในเซลล์ เนื่องจากเซลล์ไม่สามารถกำจัดได้หมด

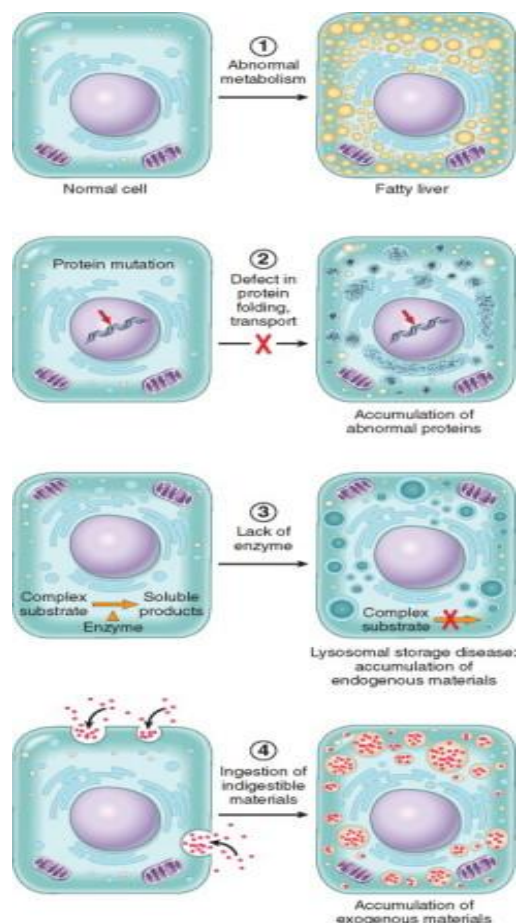


Diagram 12: กลไกของการสะสมของสารภายในเซลล์ (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

การสะสมของน้ำภายในเซลล์

การสะสมของน้ำใน Cytoplasm ของเซลล์ เป็นผลจาก Stimuli ใดๆ ทำให้เกิดความผิดปกติทาง โครงสร้างและหน้าที่ของ Membrane จนไม่สามารถควบคุมการผ่านเข้า-ออกของน้ำและแร่ธาตุได้ เซลล์และ Organelles ภายในเซลล์จะบวม และ Cytoplasm มีลักษณะเป็นฝ้าเรียก Cloudy swelling และ ถ้ามีการสะสมน้ำมาก มีการบวมของ Organelles ต่างทำให้เห็นเป็น Vacuoles เล็กๆภายใน Cytoplasm เรียกว่า Hydropic degeneration (หรือ Hydropic change) ซึ่งภาวะดังกล่าวจะพบได้ในกรณีขาดพลังงาน ATP หรือในภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ (Hypokalemia)

การสะสมของ Glycogen ภายในเซลล์

ในภาวะปกติ เซลล์จะสำรองพลังงานในรูป Glycogen ดังนั้น ถ้ามีความผิดปกติที่จุดใดจุดหนึ่งของขบวนการเมตาบอลิซึมของ Glucose และ Glycogen จะทำให้มีการสะสมของ Glycogen ภายในเซลล์มากเกินไป การสะสมของ Glycogen ภายในเซลล์จะมีลักษณะเป็น Vacuoles หรือช่องว่างๆใสๆ เหมือนกับการสะสมน้ำและไขมัน ดังนั้นการจะพิสูจน์ว่า Vacuoles หรือช่องว่างๆใสๆ นั้นสะสม Glycogen หรือเปล่า จะต้องใช้การย้อมพิเศษด้วยวิธีการ Best carmine หรือ PAS reaction ซึ่งสารเคมีดังกล่าวจะทำให้ปฏิกิริยากับ Glycogen เปลี่ยนเป็นสีม่วง

ผู้ป่วยโรคเบาหวาน หรือ Diabetes mellitus ซึ่งมีความผิดปกติของขบวนการเมตาบอลิซึมของ Glucose จะพบมีการสะสมของ Glycogen ที่ เซลล์เยื่อ ของ Distal portions of the proximal convoluted tubules และบางครั้งอาจจะพบที่ Descending loop of Henle นอกจากนี้จะพบมีการสะสมที่ เซลล์ตับ และ Beta cells of the islets of Langerhans และ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้

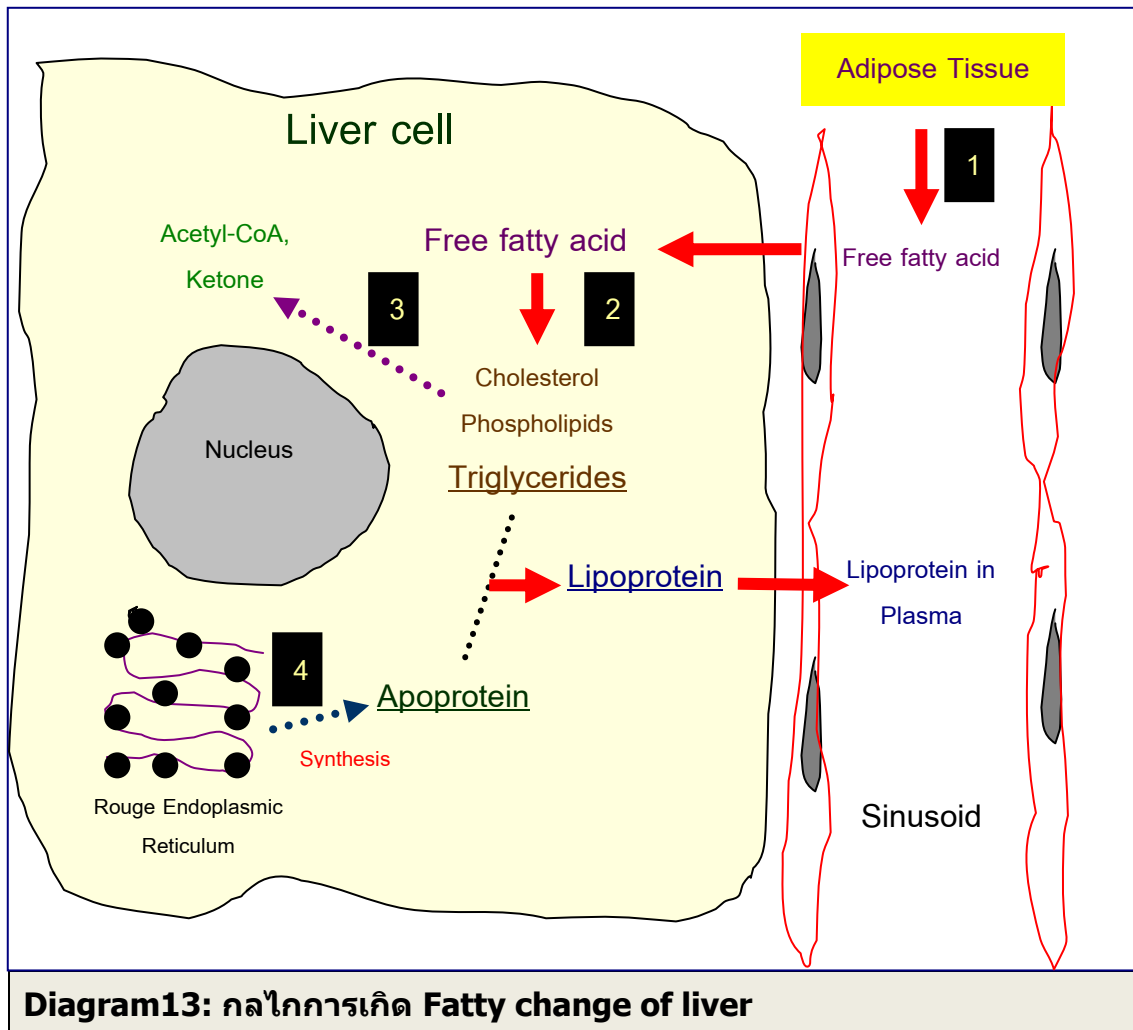
การสะสมไขมันภายในเซลล์ Fatty Change or Degeneration

Fatty Change คือ การสะสมของ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ (Parenchymal cells) โดยจะพบบ่อยที่เซลล์ตับ ใน ภาวะปกติ จะมีการสะสมของ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตบ่น้อยมากและไม่สามารถเห็นได้จาก การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา เนื่องจาก Triglyceride จะจับกับโปรตีนที่สร้างจากเซลล์ตับที่เรียกว่า Apoprotein กลายเป็น Lipoprotein แล้วจะถูกส่งเข้าสู่กระแสเลือด ดัง [Diagram](#)

สาเหตุของ Fatty Change

การสะสมของ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ เนื่องจากมีความผิดปกติในขบวนการเมตาบอลิซึม ของ Triglyceride คือ

- 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 ของเซลล์ตบมากขึ้น เช่น เครื่องดื่ม Alcohol มีผลกระตุ้นเอนไซม์ดังกล่าว ทำให้เกิด Fatty Change ที่เซลล์ตับ

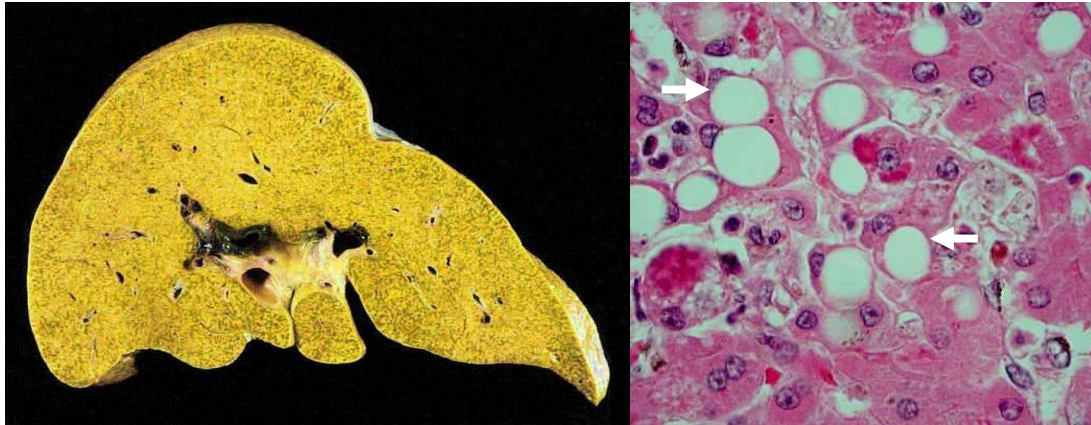


- กรณีที่มีการลดหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มีหน้าที่เปลี่ยน Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ ให้เป็น Acetyl-CoA และ Ketone bodies ทำให้ปริมาณ Triglyceride ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับเพิ่มขึ้น เช่น กรณีผู้ป่วยที่ขาดออกซิเจน (Hypoxia) และผู้ป่วยโลหิตจาง (Anemia)
- เมื่อมีการสร้าง Apoprotein ลดลง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

พยาธิสภาพของ Fatty change

ดังรูปภาพที่ 13 การสะสมไขมันในเซลล์ มีลักษณะเป็น Vacuoles หรือ ช่องว่างๆ ใน Cytoplasm คล้ายกับ Vacuoles หรือ ช่องว่างๆ ที่พบเนื่องจากการสะสมน้ำภายในเซลล์ แตกต่างกันในที่ภายใน Vacuoles หรือ ช่องว่างๆ นั้นเป็น Triglyceride ไม่ใช่ น้ำ การจะแยกชนิดของสารที่สะสมภายใน Vacuoles หรือ ช่องว่างๆ ที่สังเกตจากกล้องจุลทรรศน์ธรรมดานั้นต้องอาศัยเทคนิคการย้อมพิเศษที่เรียกว่า Oil red O และต้องย้อมสีนี้ลงในเนื้อเยื่อสด ที่ไม่ได้ผ่านขบวนการการทำสไลด์แบบปกติเท่านั้น

การสะสมไขมันในเซลล์พบได้ที่ Liver, Heart หรือ ที่อวัยวะอื่น ๆ แต่ในกรณีที่ ได้รับ Calories มากเกินความต้องการ ร่างกายจะเก็บสะสมไว้ในรูปไขมันภายในเซลล์ไขมันตามส่วนต่าง ๆ จะเรียก Fatty infiltration ไม่ใช่ Fatty change



Picture 13: Fatty Change of Liver

Gross: ดับโตและมีสีเหลือง

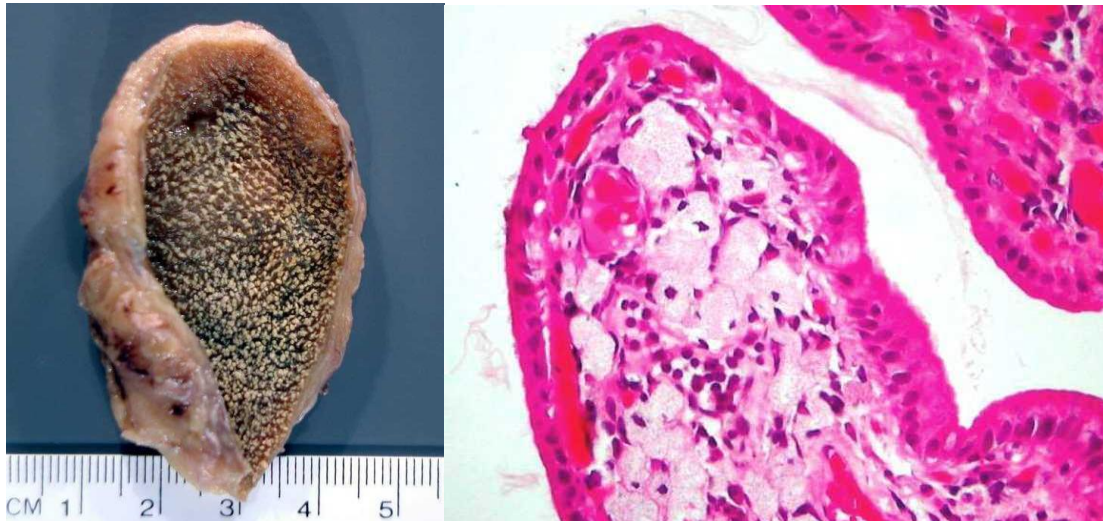
Microscopy: เซลล์ตับที่ชี้ด้วยลูกศร เป็นเซลล์ตับที่มีช่องว่างไซโตพลาซึมขนาดใหญ่เกือบเต็มเซลล์และดันนิวเคลียสไปด้านข้าง เกิดจากการสะสมของ triglyceride

กรณีที่มีความผิดปกติที่รุนแรงและเฉียบพลันเกิดขึ้นที่ตับ ทำให้เกิด Acute fatty liver นั้นจะพบ มีการสะสม Vacuoles ขนาดเล็ก ๆ ภายใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ เรียกว่า Microvacuolar fatty change และถ้าผิดปกติที่ไม่รุนแรงมาก เกิดอย่างต่อเนื่องและเรื้อรัง เช่น กรณีการดื่มสุราเป็นประจำ ภาวะทุพโภชนาการ หรือ การได้รับสารพิษต่อตับบางอย่าง จะทำให้เกิด Chronic fatty liver ซึ่งจะพบว่า ตับจะโตขึ้นและมีสีเหลือง จากการสังเกตด้วยตาเปล่า และ พบ มีการสะสม Vacuoles ขนาดใหญ่จนเบียดนิวเคลียสของเซลล์ตับ เรียกว่า Macrovacuolar fatty change

การสะสมของ Cholesterol หรือ Cholesterol ester ภายในเซลล์

ในภาวะปกติเซลล์ของร่างกายจะควบคุมเมตาบอลิซึมของคลอเรสเตอรอลอย่างเข้มงวด และ จะใช้คลอเรสเตอรอล เพื่อการสร้างส่วนประกอบของ Membrane ของเซลล์ เท่านั้นโดยไม่มีการสะสมภายในเซลล์ และถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้น ก็สะสมในรูป Vacuoles เล็ก ๆ ภายใน Cytoplasm ของเซลล์

- **Atherosclerosis:** ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว โดยมีการสะสมของคลอเรสเตอรอลภายในผนังชั้นในของหลอดเลือด (Intima) โดยจะพบการสะสมของคลอเรสเตอรอล ใน Cytoplasm ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและ Macrophage ทำให้เห็น Vacuoles เล็ก ๆ ภายใน Cytoplasm ของเซลล์ดังกล่าว เรียกว่า Foamy cells และถ้าความรุนแรงมากขึ้นเซลล์นั้นจะแตกและมีการสะสมของคลอเรสเตอรอลในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบๆ แทน การสะสมของคลอเรสเตอรอล ร่วมกับปฏิกิริยาการอักเสบ และการสะสมของแคลเซียมในระยะต่อมาทำให้หลอดเลือดแข็งตัวและอุดตันได้
- **Xanthomas:** เป็นการสะสมของคลอเรสเตอรอลใน Cytoplasm ของเซลล์ Macrophage ที่เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังจนเป็นตุ่มนูนขึ้นได้ โดยมากจะพบในภาวะคลอเรสเตอรอลในเลือดสูง
- **Inflammation and necrosis:** เมื่อมี Stimuli มารบกวนทำให้เซลล์ตายและมีปฏิกิริยาการอักเสบมาเพื่อกำจัดเซลล์ที่ตายนั้น ทำให้มีการสะสมของคลอเรสเตอรอลที่ได้จากซากเซลล์ที่ตายนั้นภายใน เซลล์อักเสบจำพวก Macrophage



Picture 14: Cholesterosis in Gallbladder

Gross: ภายใน Mucosa ของถุงน้ำดีจะพบมีจุดนูนสีเหลืองมากมาย

Microscopy: พบมีการสะสมของ Foamy macrophages จำนวนมากที่ชั้น lamina propria

- **Cholesterosis:** การสะสมของคลอเลสเทอรอลที่เป็นส่วนประกอบของน้ำดี (Bile) ที่ขังภายในถุงน้ำดี (Gallbladder) โดยคลอเลสเทอรอล จะสะสมภายใน Cytoplasm ของ Macrophage ซึ่งจะรวมตัวกันที่ Lamina propria ของผนังถุงน้ำดี ทำให้เห็นเป็นจุดเหลืองๆที่ผนังด้านใน เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบการรวมกลุ่มของ Foamy macrophages เรียกว่า Cholesterosis ดังรูปภาพที่ 14

การสะสมของโปรตีนภายในเซลล์

เมื่อมีปริมาณของโปรตีนภายในเซลล์มากเกินไป จะทำให้มีพยาธิสภาพที่เปลี่ยนไป โดยจะเห็นการสะสมของเม็ดกลมๆเล็กๆ สีชมพู (Rounded, eosinophilic droplets) ภายใน Cytoplasm ของเซลล์ และจากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะพบว่า เม็ดกลมๆเล็กๆ สีชมพู คือ ผลึก หรือ เส้นใยโปรตีนที่มีรูปร่างต่างๆกันนั่นเอง บางครั้งอาจจะพบการสะสมโปรตีนทั้งภายในและนอกเซลล์ได้ ตัวอย่างเช่น

- ในกรณีผู้ป่วยโรคไตบางโรคมีการสูญเสียโปรตีนออกมาทางน้ำปัสสาวะที่เรียกว่า Proteinuria นั้น พบว่า มีการดูดกลับของโปรตีนโดย Proximal tubules ในลักษณะของ Pinocytosis ทำให้เห็นเม็ดกลมๆเล็กๆ สีชมพู ภายใน Cytoplasm ของเซลล์ Proximal tubules
- การสะสมของ Cytoskeletal protein ในเซลล์ตับ ที่เรียกว่า Mallory bodies ดังเช่นในผู้ป่วยโรคตับจากการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
- การสะสมของ Gamma globulin ในรูปของ Russell's bodies ใน plasma Cells
- ในโรคทางพันธุกรรมที่เป็น Autosomal Recessive ซึ่งมีการสร้าง Alpha-1-antitrypsin ที่ผิดปกติไม่สามารถหลั่งสารหรือโปรตีนดังกล่าวออกนอกเซลล์ได้ จึงสะสมอยู่ใน Cytoplasm ของเซลล์ตับ.

ดังนั้น นอกจากการสะสมโปรตีนปกติแล้ว ในกรณีที่มีความผิดปกติในการสร้างโปรตีน (Defects in Protein Folding) ทำให้โปรตีนที่เซลล์สร้างมีรูปร่างลักษณะผิดปกติไป ส่งผลให้มีการสะสมของโปรตีนที่ผิดปกติดังกล่าวภายในเซลล์ เช่น ในโรค Alzheimer diseases และ บางชนิดของ Amyloidosis เป็นต้น

การสะสม Pigments ภายในเซลล์

Pigments ที่สะสมภายในและนอกเซลล์นี้มีทั้งที่มาจากภายนอกร่างกาย เรียกว่า Exogenous pigments และ ที่สร้างจากร่างกายเอง เรียกว่า Endogenous pigments

- **Exogenous pigments** ซึ่งพบบ่อยที่สุดคือ Carbon หรือ coal dust ซึ่งปนเปื้อนมากับอากาศที่หายใจ และมักจะถูกดักจับโดย เซลล์ Macrophages ภายในทางเดินหายใจ หลังจากนั้นส่วนหนึ่งจะไปสะสมที่เนื้อปอด และ ต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณซั้วปอด การสะสมของ Carbon หรือ coal dust ในบริเวณดังกล่าวจะเห็นเป็นกลุ่มของเซลล์ Macrophages มีเม็ดสีที่สีดำใน Cytoplasm เรียกว่า Anthracosis ในกรณีที่มีการสัมผัสกับสภาพแวดล้อมมี Carbon หรือ coal dust มากๆ เช่น กรณีของคนทำงานที่เหมืองถ่านหิน ก็จะได้รับ Carbon หรือ coal dust จำนวนมากและมีการสะสมในเนื้อปอด เป็นผลให้เกิดพยาธิสภาพของปอด เรียกว่า Coal worker's pneumoconiosis
- **Endogenous pigments** ได้แก่
 1. **Lipofuscin** ซึ่งเป็นส่วนของOrganellesที่เสียหายและไม่สามารถย่อยสลายหรือทำลายได้ของเซลล์ อาจจะถูกเรียกเป็น Lipochrome และWear-and-tear หรือ Aging pigment เม็ดสีชนิดนี้มีสีเหลือง-น้ำตาล และมักพบสะสมใน Cytoplasm ข้างๆ นิวเคลียส (Perinuclear area) และจะพบสะสมมากขึ้นในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่ขาดอาหาร เป็นมะเร็ง หรือโรคเรื้อรัง
 2. **Melanin** ซึ่งเป็นเม็ดสีน้ำตาล-ดำ ได้จากการปฏิกิริยา Catalyzes ของเอนไซม์ Tyrosinase กับ Tyrosine จะสร้างโดย เซลล์ Melanocyte ที่ผิวหนังและจะสะสมอยู่ที่เซลล์ผิวหนังทำให้ผิวหนังมีสีน้ำตาล ถ้าสะสมปริมาณมากสีผิวจะเข้มมาก

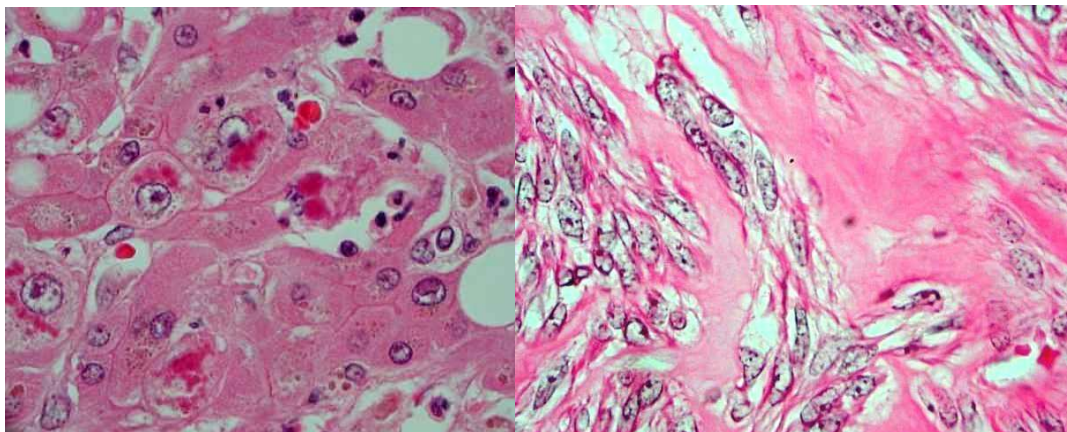


Picture 15: Malignant melanoma กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง เนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองมีสีดำ เนื่องจากเซลล์มะเร็งชนิดนี้เจริญมาจาก Melanocytes สามารถสร้างเม็ดสี Melanin

3. **Ochronosis** เป็นการสะสม เม็ดสีที่มีสีดำซึ่งพบเนื่องจากความผิดปกติเมตาบอลิซึมจะพบในผู้ป่วยที่มี Alkaptonuria
4. **Hemosiderin** ซึ่งเป็นเม็ดสีน้ำตาลทอง ที่ได้จากเมตาบอลิซึมของเหล็ก ถ้าพบสะสมใน Cytoplasm ของ Macrophages เรียกว่า Hemosiderin-laden macrophages การสะสมเม็ดสีชนิดนี้ในเนื้อเยื่อ โดยไม่มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อดังกล่าว เรียกว่า Hemosiderosis แต่ถ้าการสะสมเม็ดสีนี้จำนวนมากๆในเนื้อเยื่อและทำให้มีการบาดเจ็บเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าวด้วย เรียกว่า Hemochromatosis เป็นต้น

Hyaline Change

Hyaline Change จะพบได้ทั้งใน และนอกเซลล์ โดยมีลักษณะของการเปลี่ยนแปลงที่มีการสะสมสารสีชมพูเกิดขึ้นใน หรือ นอกเซลล์ ซึ่งสารดังกล่าวโดยมากจะเป็นโปรตีนชนิดต่าง เช่น การสะสมของโปรตีนภายในเซลล์ตับ ทำให้เห็นเป็นก้อนสีชมพู เรียกว่า Mallory alcoholic hyaline ซึ่งจัดเป็น Intracellular hyaline เป็นต้น ส่วนการสะสมสารสีชมพูนอกเซลล์ หรือ Extracellular hyaline เช่น กรณีที่มีการสะสมสารสีชมพูเป็นปื้นใน Collagenous fibrous tissue ที่แผลเป็นเก่าๆ หรือ ในเนื้ออก กล้ามเนื้อมดลูก ชนิด Leiomyoma ที่เกิดมานานๆแล้ว ดังรูปภาพที่ 16 หรือ การที่มีการสะสมสารสีชมพูที่เส้นเลือดเล็กๆ ในผู้ป่วย โรคเบาหวาน หรือความดันสูงที่เป็นมานานๆแล้ว



Picture 16: Intracellular and extracellular Hyaline Change

การตายของเซลล์แบบ Apoptosis

Apoptosis เป็นการตายของเซลล์เดี่ยว ๆ เมื่อหมดอายุขัยตามที่กำหนดไว้ ซึ่งเรียกว่า Programmed cell death หรือ เป็น Suicide program ก็ได้ เมื่อเซลล์ถูกกำหนด หรือถูกสิ่งเร้าบางอย่างกระตุ้นทำให้เอนไซม์ต่างๆภายในเซลล์ถูกกระตุ้นตามลำดับและย่อยสลายทั้ง Nuclear DNA และโปรตีนต่างๆทั้งที่อยู่ในนิวเคลียสและในเซลล์ สุดท้ายเซลล์จะแตกออกเป็นชิ้นส่วนเล็กๆที่เรียกว่า Apoptotic bodies ซึ่งมี Cell membrane ล้อมรอบและภายใน Apoptotic bodies จะประกอบด้วยเศษนิวเคลียสและ organelles ต่างๆ หลังจากนั้นเซลล์ข้างเคียงและเซลล์ Macrophages จะเก็บ Apoptotic bodies เข้าไปทำลายโดยไม่มีปฏิกิริยาการอักเสบ

ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับถึงความแตกต่างทั้ง สาเหตุ กลไก และ พยาธิสภาพของ Apoptosis และ Necrosis ซึ่งสาเหตุการตายของเซลล์ อาจจะเป็นตามอายุขัยที่กำหนดไว้แล้ว โดยเฉพาะในช่วงเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ตามปกติ หรือปัจจุบันพบว่า อาจเกี่ยวข้องกับ Pathologic stimuli บางอย่าง มากกระทำ

สาเหตุของ Apoptosis

Apoptosis ในภาวะปกติ (Physiologic Condition) ได้แก่

- The programmed destruction of cells during embryogenesis
- Cell loss in proliferating population ในช่วงที่ทารกอยู่ในครรภ์ ถ้า immature lymphocytes ที่ไขกระดูกหรือ thymus เจริญไม่สมบูรณ์ ก็จะมี apoptosis ไป
- Elimination of potentially harmful self-reactive lymphocytes มักจะเกิดขึ้นก่อนคลอด นั่นคือ lymphocytes ที่จดจำ antigen ตัวเองว่าเป็นสิ่งแปลกปลอมจะมี apoptosis ไป
- Involution of hormone-dependent tissue เมื่อหมดฮอร์โมน เช่นการเปลี่ยนแปลงของเต้านม และ มดลูก
- ภายหลังจากที่การอักเสบเฉียบพลันหาย neutrophils ก็จะค่อย apoptosis ไปเนื่องจากไม่มีตัวกระตุ้น หรือ growth factor แล้ว

Apoptosis ในภาวะผิดปกติหรือเป็นโรค (Pathologic Condition)

- DNA ถูกทำลายด้วยการฉายรังสี ยารักษามะเร็ง ยาอื่นๆและภาวะขาดออกซิเจน ซึ่งกลไกที่เกิดอาจจะเป็นผลโดยตรงหรือโดยอนุมูลอิสระ แต่เมื่อเกิดความผิดปกติต่อ DNA และไม่สามารถซ่อมแซมได้ ก็จะกระตุ้นให้เกิด apoptosis เพราะถ้าไม่เกิด apoptosis เซลล์ดังกล่าวอาจจะกลายเป็นมะเร็งในภายหลังได้
- การสะสมของโปรตีนที่มีความผิดปกติของโครงสร้าง (Misfolded proteins) ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนเนื่องจากสาเหตุใดๆ เช่น อนุมูลอิสระ และการสะสมของโปรตีนดังกล่าวใน ER ทำให้เกิด ER stress ในที่สุดจะเกิด apoptosis
- การติดเชื้อบางอย่าง เช่น ไวรัสตับอักเสบบี โดยเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสจะถูกกระตุ้นให้เกิด apoptosis โดยอาศัยภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นโดยเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือไวรัสบางอย่าง เช่น Adenovirus และ HIV สามารถกระตุ้นให้เซลล์เกิด apoptosis ได้โดยตรง

- Pathologic atrophy ของเนื้อตับอ่อน ต่อม้าน้ำลาย หรือ ไต เมื่อท่อกมีการอุดตัน

พยาธิสภาพของ Apoptosis

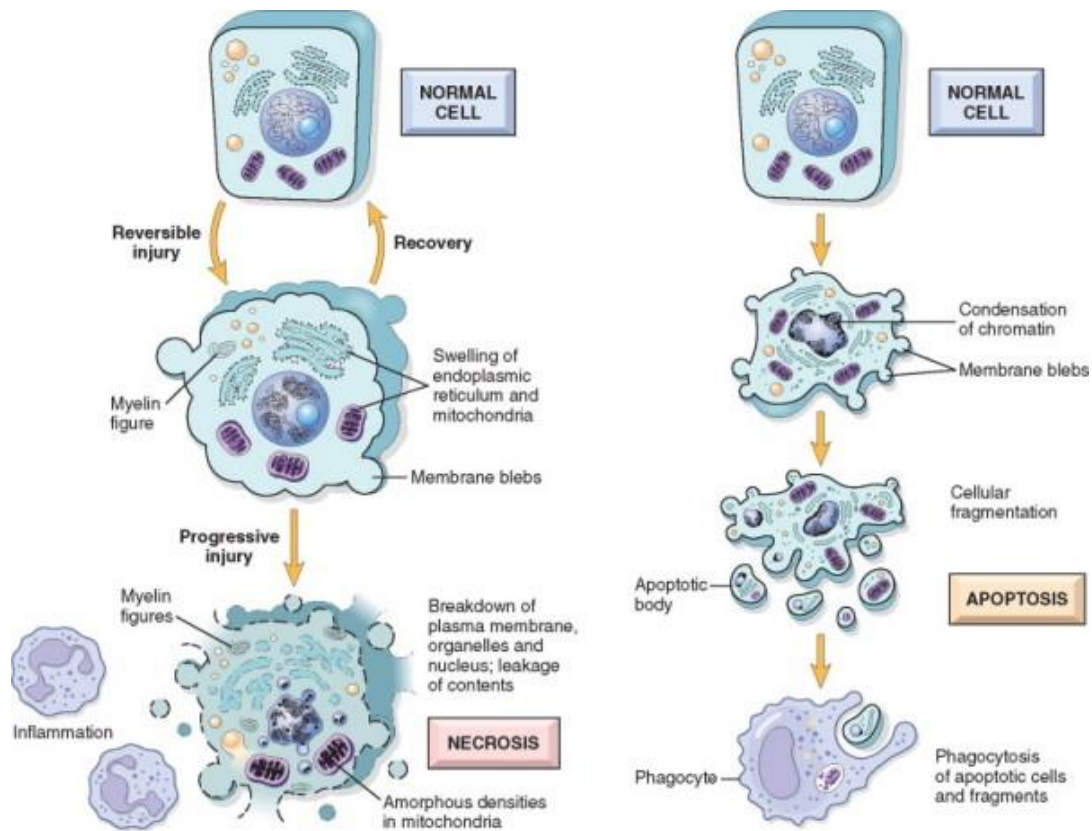


Diagram 5: แสดงลำดับขั้นการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของเซลล์ที่การบาดเจ็บด้วยการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

เนื่องจากการตายของเซลล์แบบ Apoptosis จะเริ่มต้นด้วยการเปลี่ยนแปลงที่นิวเคลียสก่อน ดัง Diagram ที่ 5 โดย Chromatin จะติดสีเข้มและจับตัวเป็นกลุ่มก้อน (Clumps) ไปติดอยู่ที่ Nuclear membrane ต่อมาทั้งตัวเซลล์และ Nucleus จะยื่นโป่งออกโดยรอบ หลังจากนั้นเซลล์ก็แตกออกเป็นชิ้นชิ้นส่วนเล็ก ๆ เรียก Apoptotic bodies และ Apoptotic bodies จะถูกกิน หรือ Phagocytosis โดยเซลล์ข้างเคียง และเม็ดเลือดขาวพวก Macrophages จนหมด โดยไม่เกิดปฏิกิริยาการอักเสบของร่างกาย

ลักษณะที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา พบว่า เซลล์จะเหี่ยว (Cell Shrinkage) มี Cytoplasm ที่แดงเข้ม นิวเคลียสมีการติดสีโครมาตินสีน้ำตาลที่เข้ม ต่อมาจะเห็นลักษณะยื่นออกของทั้งที่ผิวของนิวเคลียสและเซลล์ออกไปเป็นชิ้นส่วนเล็กๆ (Formation of Cytoplasmic Bleb and apoptotic bodies) โดยแต่ละส่วนจะมี Cell membrane ล้อมรอบและภายในก็มีทั้งเศษนิวเคลียสและ organelles เรียกว่า Apoptotic bodies และสุดท้ายเซลล์ macrophages หรือ เซลล์ข้างเคียงจะกินส่วนดังกล่าวเข้าไปย่อยภายในเซลล์ เรียกว่า Phagocytosis of Apoptotic bodies

กลไกการเกิด Apoptosis

Apoptosis เกิดขึ้นจาก 2 กลไกหลักๆ ดัง Diagram 14 นั้นคือ 1) Intrinsic หรือ Mitochondrial pathway และ 2) Extrinsic หรือ Death receptor initiated pathway

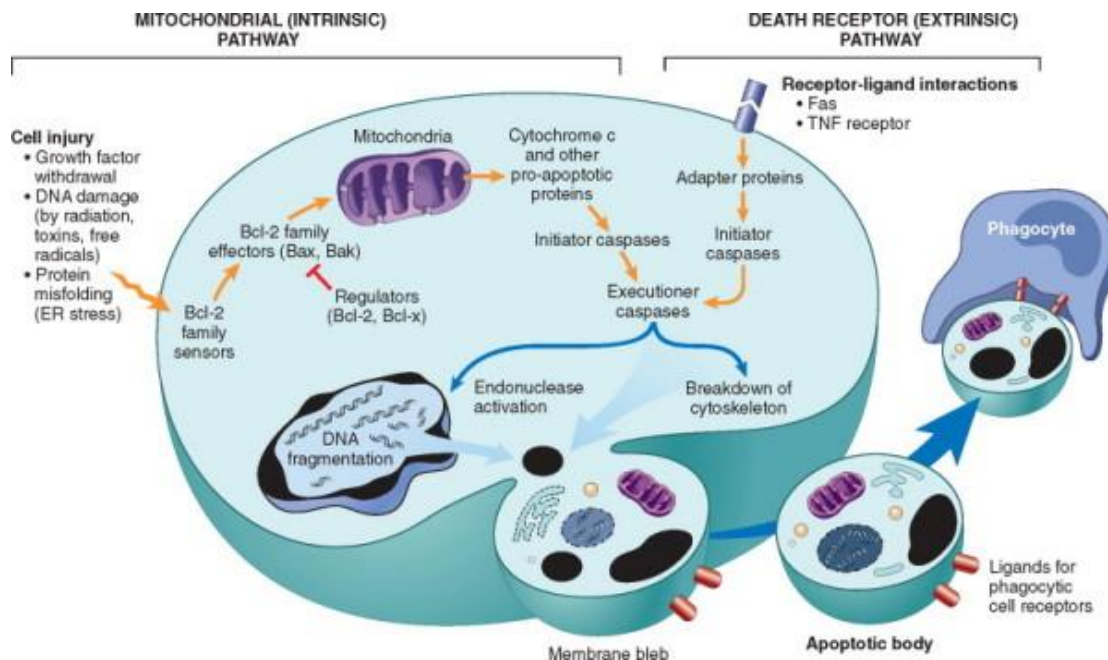


Diagram 14: กลไกการตายแบบ Apoptosis (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

- Intrinsic หรือ Mitochondrial pathway** เป็นกลไกหลักของการตายแบบ Apoptosis สามารถเกิดได้ทั้ง Physiologic และ Pathologic processes โดยอาศัย Cytochrome C ซึ่งอยู่ที่ mitochondrial membrane เป็นโปรตีนสำคัญในการกระตุ้นให้เกิด Apoptosis และอาศัยทั้ง Pro – apoptotic และ anti- apoptotic ซึ่งเป็นโปรตีนกลุ่ม BCL family มาร่วมควบคุมการตายแบบนี้ (โดยเฉพาะ BCL-2 ซึ่งเป็น Anti-apoptotic protein และพบว่าความผิดปกติของยีน BCL-2 ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell lymphoma) และอาศัยการทำงานของ Caspase โดย Cytochrome C ที่หลุดออกมาจาก Mitochondria จะกระตุ้น Caspase และเกิด apoptosis ในที่สุด

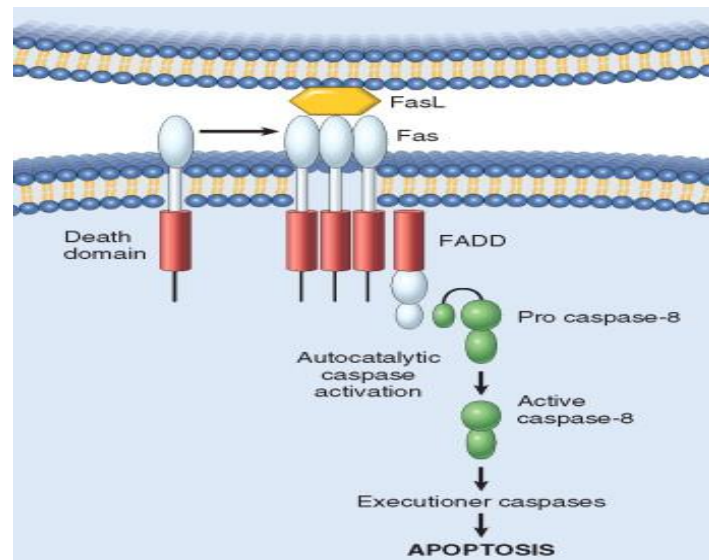


Diagram 15: กลไกการตายแบบ Apoptosis แบบ extrinsic pathway (นำมาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

- **Extrinsic หรือ Death receptor initiated pathway** เป็นกลไกที่อาจจะพบได้ทั้ง Physiologic และ Pathologic processes เช่นกัน โดยอาศัย Death receptor ซึ่งเป็น Tumor necrotic factor type 1 และโปรตีนของมันเรียกว่า FAS ส่วนที่จะมาจับกับ FAS คือ FASL ซึ่งอยู่ที่ผิวของ T lymphocytes เมื่อมีการจับระหว่าง FAS และ FASL จะทำให้มีการกระตุ้น cytoplasmic domain – FADD (FAS-associated death domain) ซึ่งแต่เดิมจับกับ inactive Caspase 8 ก็จะทำให้ Caspase 8 นั้นถูกกระตุ้นและและเกิด apoptosis ในที่สุด ดัง Diagram 15

PATHOLOGY OF CALCIFICATION

เป็นความผิดปกติอันเนื่องจากการสะสมแร่ธาตุจำพวก Calcium salt ในเซลล์หรือเนื้อเยื่อ โดยมากเป็นผลเนื่องจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นมีพยาธิสภาพ ซึ่งมี 2 แบบคือ Dystrophic calcification และ Metastatic calcification

DYSTROPHIC CALCIFICATION

เป็นการสะสมแร่ธาตุจำพวก Calcium salt ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว โดยไม่สัมพันธ์กับปริมาณของ Calcium ในเลือด ทั้งนี้ Dystrophic calcification มักจะเกิดในบริเวณที่มีการตายของเซลล์หรือเนื้อเยื่อทั้งแบบ Coagulative, Caseous และ Liquefactive type ดังนั้นจะพบการสะสมของ Calcium salt ที่ผนังเส้นเลือดแดงที่มีพยาธิสภาพ เรียกว่า Atheroma ในผู้ป่วย Advanced atherosclerosis ทำให้เส้นเลือดแดงนั้นแข็งและขาดความยืดหยุ่น และมักจะพบการสะสมของ Calcium salt ที่ลิ้นหัวใจของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจ เช่น Rheumatic heart disease ส่งผลต่อการปิด - เปิดของลิ้นหัวใจ

ลักษณะทางพยาธิวิทยา Dystrophic calcification

จากการศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา โดยการย้อมด้วยวิธีการมาตรฐาน (Hematoxylin and eosin stain) Calcium salts ที่สะสมในเซลล์หรือเนื้อเยื่อจะมีสีน้ำเงิน (Basophilic) ลักษณะเป็นเม็ดๆ เล็กใหญ่ที่มีรูปร่างไม่แน่ชัด (Amorphous granular appearance) อาจพบทั้งในและนอกเซลล์ สิ่งที่จะเกิดตามมาหลังจาก

การสะสมของ Calcium salt ในบริเวณดังกล่าวเป็นเวลานานๆ คือ การกลายเป็นกระดูก เรียกว่า Heterotopic bone หรือการสะสมของ Calcium salt ในเซลล์ใดๆที่ตายเพียงหนึ่งเซลล์แล้วทำให้เกิดการสะสมของ Calcium เป็นชั้นๆ เป็นวง ดังที่พบในเนื้องอกบางชนิดเรียกว่า Psammoma bodies เช่น เนื้องอกไมร้ายแรงของเยื่อหุ้มสมอง ชนิด Meningioma และมะเร็งของต่อมธัยรอยด์ ชนิด Papillary carcinoma

กลไกการเกิด Dystrophic calcification

โดยทั่วไปแล้ว การตกผลึกของแร่ Calcium phosphate นั้นคล้ายคลึงกับการตกผลึกของ Calcium hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ ที่กระดูก ซึ่งสามารถเกิดได้ทั้งในและนอกเซลล์

แคลเซียมจะรวมกับ Phospholipids ที่พบเป็นส่วนประกอบใน Membrane-bound vesicles ของกระดูกอ่อนและกระดูกซึ่งมีขนาดประมาณ 200 nm เรียกว่า Matrix vesicles แต่ในภาวะที่เซลล์หรือเนื้อเยื่อมีพยาธิสภาพ Matrix vesicles ได้มาจากขบวนการเสื่อมถอยและแก่ของเซลล์ และการที่มีความเข้มข้นของ Calcium ปริมาณมากก็จะทำให้เกิดการกระตุ้นการสะสมของ Calcium ในบริเวณดังกล่าวมากขึ้น โดยมีขั้นตอนคร่าวๆ คือ เริ่มจากการที่ Calcium ion จับกับ Phospholipids ที่ Vesicle membrane ทำให้มีการสร้าง Phosphate groups โดยเอนไซม์ Phosphatases เพื่อมาจับกับ Calcium และทำให้เกิดการจับกันระหว่าง Calcium กับ Phosphate ในบริเวณดังกล่าวเข้าไปเข้ามาจนกระทั่งบริเวณดังกล่าวมีปริมาณความเข้มข้นของ Calcium สูง และเป็นผลให้เกิดตกผลึกขนาดเล็กๆ และสะสมจนโตขึ้นเรื่อยๆ ในที่สุด แต่การที่ผลึกขนาดเล็กๆ จะมีการสะสมมากขึ้นเรื่อยๆนั้น นอกจาก ความเข้มข้นของ Ca^{2+} และ PO_4 แล้วยังขึ้นกับตัวกระตุ้นและโปรตีนอื่นๆที่มีอยู่ในเนื้อเยื่อรอบๆเซลล์ ดังเช่น การเกิดการตกผลึกของ Calcium ในขบวนการสร้างกระดูกนั้น มีโปรตีนที่สำคัญหลายตัวที่ควบคุมกับการตกผลึก Calcium เช่น Osteopontin, Osteonectin, Osteocalcin และ matrix GLA protein (Mgp)

METASTATIC CALCIFICATION

เป็นการสะสมแร่ธาตุจำพวก Calcium salt ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิตอยู่หรือปกติ โดยการสะสมดังกล่าวจะเกิดขึ้นในภาวะที่มีปริมาณของ Calcium ในเลือดสูง เรียกว่า Hypercalcemia ซึ่งแตกต่างจาก Dystrophic calcification และภาวะ Hypercalcemia ก็มักจะเกิดเนื่องจากสาเหตุหลักๆ 4 ประการ คือ

- การเพิ่มการหลั่ง Parathyroid hormone (PTH) ร่วมกับมีการสลายของกระดูก เช่น ภาวะ Hyperparathyroidism เนื่องจากเนื้องอกของต่อมพาราธัยรอยด์ หรือเนื้องอกอื่น ๆ ที่มีการสร้างสารออกฤทธิ์เหมือนกับ Parathyroid hormone
- การที่กระดูกมีพยาธิสภาพทำให้มีการทำลายของเนื้อกระดูก เช่น ในมะเร็งของเม็ดเลือดขาว Multiple myeloma และ การที่มีมะเร็งจากอวัยวะอื่นๆแล้ว กระจายมาที่กระดูก เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น
- Vitamin D- related disorders , Sarcoidosis (ทำให้เซลล์อักเสบชนิด Macrophages กระตุ้นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ Vitamin D และภาวะที่มี Calcium ในเลือดสูงซึ่งพบในเด็กทารกเนื่องจากมีความไวต่อ Vitamin D
- ภาวะไตวาย (Renal failure) ทำให้มีการสะสมและคั่งของ Phosphate ในเลือด ทำให้เพิ่มการหลั่ง PTH เกิด Secondary hyperparathyroidism

การสะสมแร่ธาตุจำพวก Calcium salt ใน Metastatic calcification อาจจะได้ทั่วร่างกาย แต่โดยมากจะเกิดที่ Interstitial tissues ของเยื่อในกระเพาะ (Gastric mucosa) , ไต, ปอด, เส้นเลือดแดง และ Pulmonary veins. ซึ่งจะสัมพันธ์กับการเสียความเป็นกรดของเนื้อเยื่อดังกล่าวด้วย อย่างไรก็ตามลักษณะของ Calcium salt ที่สะสมนั้นก็ยังมีลักษณะเหมือนกับการสะสมของ Calcium salt ที่พบใน Dystrophic calcification. แต่การสะสมแบบนี้มักไม่มีอาการทางคลินิก แต่อาจจะตรวจพบโดยบังเอิญจากภาพถ่ายรังสีของปอด แต่ถ้าการสะสมในไตนั้นรุนแรงมาก เรียกว่า Nephrocalcinosis ก็อาจจะเป็นผลให้เกิดการทำลายของเนื้อไตตามมาได้

Cellular Aging

“วงจรของชีวิตมนุษย์” ก็คล้ายกับ วงจรชีวิตของใบไม้ จากใบไม้ขนาดเล็กที่เริ่มแตกจากกิ่ง มีการขยายขนาดเพิ่มขึ้น มีสีเขียวสดใส และเมื่อวันเวลาผ่านไป ใบไม้ก็จะเริ่มเหี่ยวเฉา สีน้ำตาล และ หลุดร่วงจากกิ่งไป สัจธรรมแห่งชีวิตที่ถูกค้นพบ คือ มนุษย์ไม่สามารถหนีความแก่และความตายได้ เปรียบเหมือนเดียวกับเซลล์ทุกๆ เซลล์ในร่างกาย มีการแก่ตัวได้เช่นกัน การแก่ตัวของเซลล์เริ่มจากการทำงานของเซลล์และ Organelles ภายในเซลล์ลดลงเรื่อยๆ ในระยะแรกจะพบมีการเปลี่ยนแปลงที่ศึกษาได้จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ได้แก่ รูปร่างของนิวเคลียสเริ่มบิดเบี้ยวไปจากเดิม Mitochondria และ Golgi รูปร่างหน้าตาหลากหลาย และมีการลดจำนวนของ rough Endoplasmic Reticulum ร่วมกับการสะสมของ Lipofusin ในปริมาณที่มากขึ้น เป็นต้น

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแก่ตัวของเซลล์ ได้แก่ พันธุกรรม อาหาร สภาวะสังคม สิ่งแวดล้อม การเกิดโรคที่สัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น ดังนั้น การแก่ตัวของเซลล์ เสมือนเป็นผลรวมจากการบาดเจ็บเล็กๆน้อยๆ เนื่องจาก Stimuli อย่างเรื้อรังของเซลล์มาตลอดอายุขัย

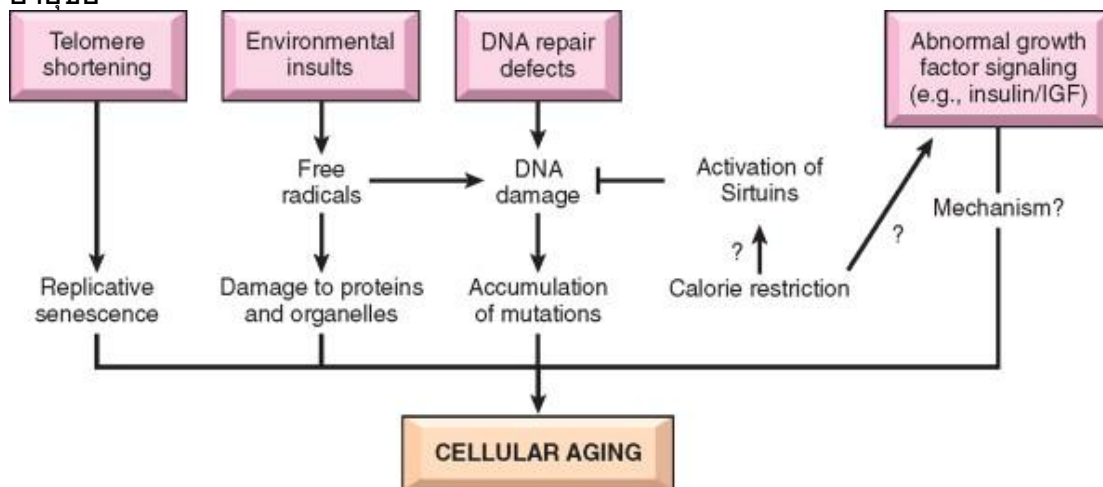


Diagram 16: กลไกการเกิด Cellular aging (นามาจาก Robbins PATHOLOGIC BASIS of DISEASE eighth edition)

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับ Aging

- **The somatic mutation theory** คือ แนวคิดที่ว่า การได้รับสารรังสีเป็นเวลานาน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรม เป็นผลให้เซลล์บาดเจ็บ และถ้าการบาดเจ็บนั้นรุนแรงเซลล์ก็จะตายในที่สุด และจากการสังเกตพบว่า ประชากรที่อยู่สูง ซึ่งอยู่ใกล้ดวงอาทิตย์มากกว่า มีโอกาสแก่เร็วกว่า

- **The free radical theory** เป็นแนวคิดเกี่ยวกับ Oxygen free radical โดยการสะสม free radical ดังกล่าวทำให้เกิดการทำลาย Cell membrane และมีการสะสมของ Lipofuscin pigment ในเซลล์ ซึ่งเม็ดสีดังกล่าวจะพบสะสมมากในประชากรสูงอายุ
- **The immunologic theory** เป็นแนวคิดที่ว่า เมื่ออายุมากขึ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันจะแยลง ทำให้ไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างเซลล์หรือเนื้อเยื่อของตนเอง กับ สิ่งแปลกปลอมได้ทำให้มีการทำลายเซลล์หรือเนื้อเยื่อของตนเอง แนวคิดดังกล่าวสนับสนุนการเกิด Autoimmune disorders ด้วย
- **The error theory** เป็นแนวคิดเกี่ยวกับการทำงานที่ผิดพลาดของเซลล์ ในการสร้างโปรตีน อันเนื่องมาจากความผิดพลาดในการแปลรหัสจากสารพันธุกรรม
- **The neuroendocrine theory** เป็นแนวคิดที่ว่า Hypothalamic pituitary system ทำหน้าที่ควบคุม Aging
- **The programmed senescence theory** เป็นแนวคิดที่ว่า Aging นั้นถูกกำหนดโดยพันธุกรรม เป็น Intrinsic genetic program

การเปลี่ยนแปลงของร่างกายอันเนื่องจาก Aging

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด
 - ความยืดหยุ่น หรือ Elasticity ของหลอดเลือดลดลง เนื่องจากการสะสมของเนื้อเยื่อไฟบรัสและ แคลเซียมที่ผนังหลอดเลือด
 - จำนวนเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจลดลง แต่ขนาดจะโตขึ้น เป็นผลต่อ Filling capacity และ Stroke volume ลดลง
 - ความสามารถในการรับรู้ความรู้สึกของ Baroreceptor ลดลง ซึ่งจะส่งผลต่อความสามารถในการควบคุมความดันเลือด
- ระบบหายใจ
 - การเคลื่อนไหวของ Chest wall ลดลงเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ Costal cartilage มีผลต่อปริมาตรของอากาศในถุงลมที่ได้จากการหายใจในแต่ละครั้ง (Alveolar ventilation)
 - Elasticity ของถุงลมลดลง ประสิทธิภาพในการขับอากาศออกจากถุงลมในเวลาที่หายใจออกจะลดลง ทำให้อากาศเหลือค้างในถุงลมมากขึ้น
- ระบบไตและทางเดินปัสสาวะ
 - ความสามารถในการกรองของเสียของ Glomeruli ลดลง
 - ความสามารถในการควบคุมความเป็นกรด-ด่างและความเข้มข้นของน้ำปัสสาวะลดลง
- ระบบทางเดินอาหาร
 - ความสามารถในการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อลดลง ดังนั้นการเคลื่อนไหวและการทำงานของลำไส้จะลดลง รวมถึงการสร้างกรดหรือเอนไซม์มาช่วยย่อยก็ลดลง
- ระบบประสาท

- การทำงานของเซลล์ประสาทมีประสิทธิภาพลดลงร่วมกับการลดจำนวนของเซลล์ประสาทด้วย
- ความสามารถในการรับรู้ความรู้สึกลดลง เช่นการรับรู้รสชาติอาหาร และ การได้ยิน เป็นต้น
- ระบบกล้ามเนื้อและโครงสร้างร่างกาย
 - ขนาดกล้ามเนื้อลดลง และ การทำงานของข้อต่อต่างๆมีประสิทธิภาพลดลง
- ระบบภูมิคุ้มกัน
 - ประสิทธิภาพและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลง เช่น การตอบสนองต่อการอักเสบและการติดเชื้อแย่ง เป็นต้น
- ผิวหนัง
 - การลดลงของ Elastin และ fat ที่ผิวหนัง เกิดผิวหนังเหี่ยวย่น
 - การฟ่อของต่อมเหงื่อ

รายการเอกสารอ้างอิง (Reference) และ เอกสารอ่านประกอบ

1. Cotran RS, Kumor V, Collins T, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease 8th ed. Philadelphia : W.B.Saunders
2. Govan ADT, Macfarlane PS, Callander R, eds. Pathology. Illustrated 5th ed. Singapore : Churchill livingstone
3. Rubin E, Farber JL, eds. Essential pathology. 5nd ed. Philadelphia: Lippincott