

فهرست

فصل اول

تطابق‌های رشد، آسیب سلولی و مرگ سلولی ۷

فصل دوم

التهاب، اختلالات التهابی و بهبود زخم ۲۳

فصل سوم

اصول نئوپلازی ۴۱

فصل چهارم

هموستاز و اختلالات مربوط به آن ۵۱

فصل پنجم

اختلالات گلبول قرمز ۶۳

فصل ششم

اختلالات گلبول سفید ۷۹

فصل هفتم

پاتولوژی عروقی ۹۷

فصل هشتم

پاتولوژی قلب ۱۰۹

فصل نهم

پاتولوژی مجاری تنفسی ۱۳۱

فصل دهم

پاتولوژی گوارش ۱۵۳

فصل یازدهم

پاتولوژی بخش برون‌ریز پانکراس، کیسه

صفرا، و کبد ۱۷۷

فصل دوازدهم

پاتولوژی کلیه و مجاری ادراری ۱۹۱

فصل سیزدهم

پاتولوژی سیستم تناسلی زن و بارداری ۲۸

فصل چهاردهم

پاتولوژی سیستم تناسلی مرد ۲۳۱

فصل پانزدهم

پاتولوژی غدد درون‌ریز (اندوکراین) ... ۲۴۱

فصل شانزدهم

پاتولوژی پستان ۲۶۳

فصل هفدهم

پاتولوژی سیستم عصبی مرکزی ۲۷۳

فصل هجدهم

پاتولوژی اسکلتی عضلانی ۲۹۳

فصل نوزدهم

پاتولوژی پوست ۳۰۷

فصل اول

تطابق‌های رشد، آسیب سلول

و مرگ سلول

تطابق‌های رشد

(I) اصول پایه‌ای

A هر ارگان با استرس فیزیولوژیکی که به آن وارد می‌شود، در هومئوستاز است.
B هرگونه افزایش، کاهش و یا تغییری در استرس وارده بر یک ارگان، موجب تطابق رشدی می‌شود.

(II) هایپرپلازی و هایپرتروفی

- A** افزایش در استرس فیزیولوژیکی، منجر به افزایش سایز ارگان می‌شود.
- A** این افزایش سایز ارگان از طریق افزایش سایز سلول‌ها (هایپرتروفی) و / یا افزایش در تعداد سلول‌ها (هایپرپلازی) صورت می‌گیرد.
B هایپرتروفی، از طریق فعال شدن ژن‌ها، ساخت پروتئین و تولید ارگان‌ها انجام می‌شود.
C هایپرپلازی، از طریق تولید سلول‌های جدید از سلول‌های بنیادین صورت می‌گیرد.
D معمولاً هایپرپلازی و هایپرتروفی همزمان با هم رخ می‌دهند (برای مثال: رحم در بارداری).
 - A** اما بافت‌های دائمی (مثل ماهیچه‌ی قلبی، ماهیچه‌ی اسکلتی و عصب) قادر به تولید سلول‌های جدید نبوده و تنها می‌توانند دچار هایپرتروفی شوند.
 - A** برای مثال، میوسیت‌های قلبی در پاسخ به افزایش فشارخون سیستمیک، دچار هایپرتروفی (و نه هایپرپلازی) می‌شوند. (تصویر ۱-۱)
- B** هایپرپلازی پاتولوژیک (مثل هایپرپلازی آندومتر) می‌تواند به دیسپلازی و نهایتاً سرطان منجر شود.
- A** یک استثناء قابل ذکر در این رابطه، هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) است، که باعث افزایش خطر سرطان پروستات نمی‌شود.



تصویر ۱-۱ : هایپرتروفی بطن چپ.

III) آنروفی

A کاهش در استرس وارد بر ارگان (برای مثال: کاهش تحریک هورمونی، عدم استفاده از ارگان، و یا کاهش خون‌رسانی و تغذیه‌رسانی)، منجر به کاهش در سایز ارگان یا آنروفی می‌شود.

۱. آنروفی از طریق کاهش در اندازه و تعداد سلول‌ها صورت می‌گیرد.

B کاهش در تعداد سلول‌ها از طریق آپوپتوز صورت می‌گیرد.

C کاهش در سایز سلول‌ها از طریق دگرده شدن اسکلت سلولی با واسطه‌ی یوبی‌کوئیتین-پروتئازوم و همچنین اتوفازی اجزاء سلولی صورت می‌پذیرد.

۱. در دگرده شدن با واسطه‌ی یوبی‌کوئیتین-پروتئازوم، فیلامان‌های بینابینی اسکلت سلولی توسط یوبی‌کوئیتین نشان‌دار شده و بوسیله‌ی پروتئوزوم‌ها تخریب می‌شوند.

۲. اتوفازی اجزاء سلولی، شامل ساخت واکوئل‌های اتوفازیک می‌شود. این واکوئل‌ها با لیزوزوم‌ها که آنزیم‌های هیدرولیزکننده‌ی اجزاء سلولی را در خود دارند، جوش می‌خورند.

IV) متاپلازی

A تغییر در استرس وارده بر یک ارگان، منجر به ایجاد تغییر در نوع سلول‌های آن می‌شود (متاپلازی).

۱. معمولاً متاپلازی در مورد تغییر نوعی از سلول اپیتلیوم سطحی (سنگفرشی، ستونی یا اوروتلیال) به نوعی دیگر مطرح می‌شود.

۲. سلول‌های متاپلاستیک بهتر می‌توانند استرس جدید را تحمل کنند.

B مری بارت، یک مثال معروف از متاپلازی است.

۱. مری معمولاً توسط اپیتلیوم سطحی غیرشاخی سنگفرشی پوشیده شده است (که جهت مواجهه با اصطکاک حاصل از توده‌ی غذا، مناسب می‌باشد).

۲. برگشت اسید از معده، باعث ایجاد متاپلازی و تبدیل سلول‌ها، به سلول‌های پوششی استوانه‌ای غیر مژک‌دار ترشح‌کننده‌ی موسین می‌شود (که بهتر می‌توانند استرس حاصل از اسید را تحمل کنند، تصویر ۲-۱).

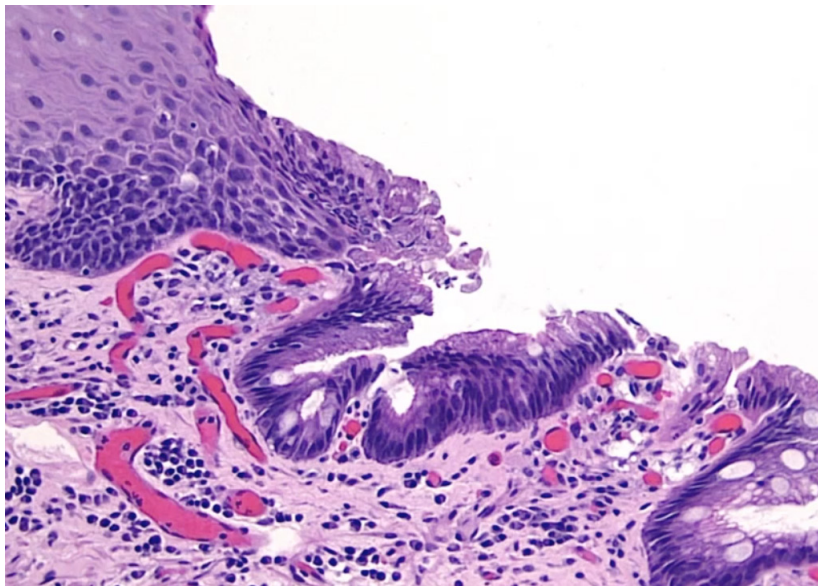
C متاپلازی از طریق برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بنیادین اتفاق می‌افتد، که در نتیجه‌ی آن نوع جدید سلول تولید می‌شود.

۱. متاپلازی، در تئوری و در صورت حذف عامل استرس‌زا، برگشت‌پذیر می‌باشد.

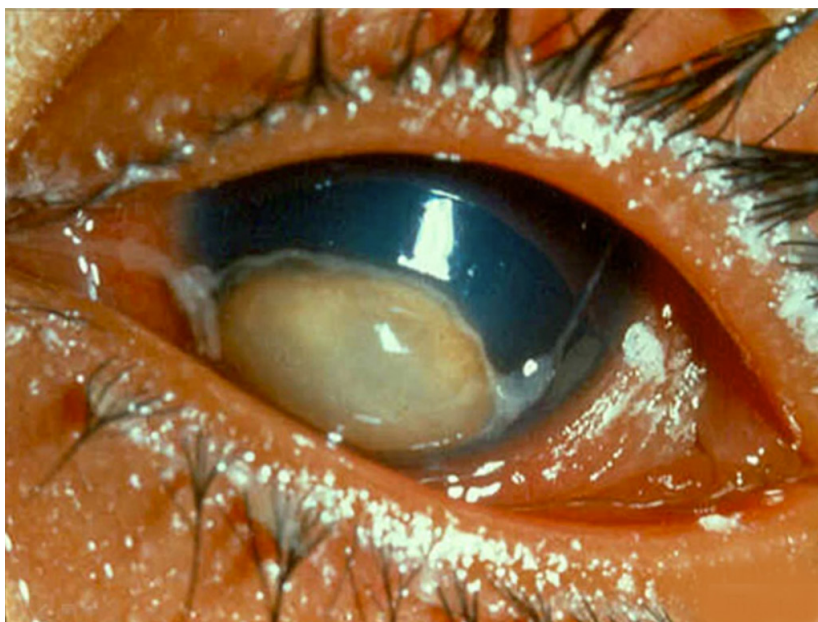
۲. برای مثال، درمان ریفلاکس معده به مری، می‌تواند باعث برطرف شدن مری بارت شود.

D در صورت ادامه‌ی استرس، متاپلازی ممکن است به سمت دیسپلازی پیشرفت کند و نهایتاً منجر به سرطان شود.

۱. برای مثال، مری بارت می‌تواند به آدنوکارسینوم مری تبدیل شود.
۲. یک استثناء مهم در این رابطه، متاپلازی غدد آپوکراین بافت پستان است که خطر بیشتری برای ایجاد سرطان به همراه ندارد. کمبود ویتامین A نیز می‌تواند منجر به متاپلازی شود.
۱. ویتامین A، جهت تمایز سلولی اپیتلیوم‌های سطحی تخصص یافته، مثل ملتحمه‌ی پوشاننده‌ی چشم، ضروری می‌باشد.
۲. در کمبود ویتامین A، لایه‌ی نازک سنگفرشی ملتحمه، دچار متاپلازی و تغییر به اپیتلیوم سنگفرشی مطبق شاخی می‌شود که به این تغییر، کراتومالاسی گفته می‌شود (تصویر ۱-۳).
۱. متاپلازی همچنین می‌تواند برای بافت (همبند) مزانشیمال اتفاق بیفتد.
۱. یک مثال معروف آن، میوزیت اسیفیکان می‌باشد که در آن بافت همبند در عضلات تبدیل به بافت استخوانی می‌شود و این تغییر در جریان بهبود پس از تروما رخ می‌دهد (تصویر ۱-۴).



تصویر ۱-۲ : مری بارت.



تصویر ۱-۳ : کراتومالاسی.



تصویر ۱-۴ : میوزیت اسفیکان.

(V) دیسپلازی

A رشد سلولی مختل

B اغلب به تکثیر سلول‌های پیش سرطانی اطلاق می‌شود.

۱. بعنوان مثال، نئوپلازی اینتراپیتلیال سلول‌های گردن رحم (CIN)، نشانگر دیسپلازی بوده و پیش مقدمه‌ای بر سرطان گردن رحم می‌باشد.

C معمولاً ناشی از تداوم طولانی‌مدت هایپرپلازی (مثلاً هایپرپلازی آندومتر) و یا متلاپلازی (برای مثال: متاپلازی در مری بارت) است.

D دیسپلازی، در تئوری در صورت تسکین استرس ایجادکننده‌ی تغییر، برگشت‌پذیر خواهد بود.

۱. در صورت تداوم استرس، دیسپلازی می‌تواند به کارسینوم (برگشت‌ناپذیر) تبدیل شود.

(VI) آپلازی و هایپوپلازی

A آپلازی به شکست فرآیند تولید سلول در دوران امبریونژن (جنین‌زایی) گفته می‌شود، (مثال: آژنزی یا تشکیل نشدن یک طرفه‌ی کلیه).

B هایپوپلازی، کاهش میزان تولید سلول در امبریونژن است که منجر به ایجاد ارگان با اندازه‌ی نسبتاً کوچک‌تر می‌شود (برای مثال: تخمدان

نواری در سندرم ترنر).

آسیب سلولی

(I) اصول پایه‌ای

A هنگامی که استرس وارده، از حد تحمل سلول و توان آن برای تطابق، بیشتر شود، آسیب سلولی رخ می‌دهد.

B احتمال رویداد آسیب سلولی، به عواملی همچون نوع استرس، شدت آن، و نوع سلولی که تحت استرس قرار گرفته است، بستگی دارد.

۱. نورون‌ها به شدت به آسیب ایسکمیک حساس هستند، در مقابل عضله‌ی اسکلتی در برابر این نوع استرس، نسبتاً مقاوم‌تر است.

۲. ایسکمی در صورتی که به آرامی پیشرفت کند (مثلاً: آترواسکلروز شریان کلیوی) منجر به آتروفی می‌شود، در مقابل ایسکمی شدید (مثلاً

آمبولی شریان کلیوی) منجر به آسیب می‌شود.



علل شایع آسیب سلولی عبارتند از: التهاب، کمبود یا افزونی مواد مغذی، هایپوکسی، تروما، و جهش‌های ژنتیکی.

II) هایپوکسی

A اکسیژن رسانی کم به بافت‌ها؛ عاملی مهم در ایجاد آسیب سلولی

1. اکسیژن آخرین پذیرنده‌ی الکترون در زنجیره‌ی انتقال الکترون فسفریلاسیون اکسیداتیو است.
2. کاهش اکسیژن، باعث اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو و در نتیجه منجر به کاهش تولید ATP می‌شود.
3. عدم وجود ATP (منبع ضروری انرژی) منجر به آسیب سلولی می‌شود.

B علل هایپوکسی عبارتند از: ایسکمی، هایپوکسمی، و کاهش ظرفیت حمل O_2 در خون

C کاهش جریان خون درون یک ارگان را ایسکمی می‌گویند، که ناشی است از:

1. کاهش پرفیوژن شریانی (مثال: در آترواسکلروز)
 2. کاهش درناژ وریدی (مثال: سندرم بودکیاری)
 3. شوک - کاهش فشارخون جنرالیزه و نتیجتاً پرفیوژن ضعیف خون در بافت
- D** فشار نسبی پایین اکسیژن خون ($PaO_2 < 60$ mmHg و $PaO_2 < 90\%$) را هایپوکسمی می‌گویند، که ناشی است از:

1. ارتفاع زیاد: کاهش فشار هوا منجر به کاهش PaO_2 می‌شود.
2. کاهش تهویه: افزایش $PaCO_2$ منجر به کاهش PaO_2 می‌شود.
3. نقص در انتشار: ناتوانی PaO_2 در وارد کردن O_2 کافی به داخل خون که ناشی از سد بافتی ضخیم‌تر است (مثال: فیروز بینابینی ریه).
4. عدم تناسب تهویه/خونسازی: خون ریه‌ی اکسیژن‌دار را دور می‌زند (اشکال در جریان خون، مثلاً: شانت راست به چپ) یا هوای اکسیژن‌دار نمی‌تواند به خون برسد (اشکال در تهویه، مثلاً: آتلکتازی).

E کاهش ظرفیت حمل O_2 که ناشی از اختلال عملکرد و یا از دست دادن هموگلوبین می‌باشد. مثال‌های این مورد عبارتند از:

1. آنمی (کاهش توده‌ی PaO_2 - RBC نرمال؛ NaO_2 نرمال)
2. مسمومیت با کربن مونواکسید (CO):
 - i. CO با میل ترکیبی بیشتری نسبت به O_2 ، به هموگلوبین پیوند می‌خورد -
 - ii. مواجهه با دود آتش، آگزوز ماشین‌ها و بخاری‌های گازی
 - iii. یک یافته‌ی شایع در این رابطه، ظاهر پوست به رنگ قرمز آلبالویی است.
 - iv. علامت زودرس مواجهه با CO ، سردرد است؛ اما مواجهه به میزان قابل توجه، می‌تواند منجر به کما و مرگ شود.
3. مت هموگلوبینی:
 - i. آهن موجود در هم، اکسید و تبدیل به Fe^{3+} می‌شود که نمی‌تواند به O_2 پیوند بخورد -
 - ii. مت هموگلوبینی در استرس اکسیداتیو (مثلاً داروهای سولفا و نیترات) و یا در نوزادان دیده می‌شود.
 - iii. یافته‌ی شایع، سیانوز با خون شکلاتی رنگ می‌باشد.
 - iv. درمان مت هموگلوبینی، تزریق وریدی متیلن بلو می‌باشد، که به کاهش Fe^{3+} به Fe^{2+} کمک می‌کند.

III) آسیب سلول برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر

A هایپوکسی موجب اختلال در فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو و در نتیجه کاهش ATP می‌شود.

B کاهش ATP، فرآیندهای کلیدی سلول را دچار اختلال می‌کند، که شامل فرآیندهای زیر است:

1. پمپ سدیم-پتاسیم، که اختلال در آن موجب تجمع آب و سدیم در داخل سلول می‌شود.
2. پمپ کلسیم، که اختلال در این پمپ باعث تجمع Ca^{2+} در سیتوزول سلولی خواهد شد.
3. گلیکولیز هوازی، که اختلال در آن منجر به تبدیل این فرآیند به گلیکولیز بی‌هوازی شده، تجمع لاکتیک اسید باعث کاهش PH، و کاهش PH نیز عامل تغییر ماهیت پروتئین‌ها و رسوب و ته‌نشینی DNA خواهد بود.

C فاز آغازین آسیب سلولی برگشت‌پذیر است. نشانه‌ی بارز آسیب برگشت‌پذیر، تورم سلولی است.

1. تورم سیتوزول باعث از دست رفتن میکروویلی‌ها و حباب‌دار شدن غشاء سلولی می‌شود.
 2. تورم شبکه‌ی اندوپلاسمی خشن (RER) باعث جدا شدن ریبوزوم‌ها و کاهش پروتئین‌سازی خواهد شد.
- D در نهایت، آسیب ایجاد شده، غیرقابل برگشت خواهد شد که نشانه‌ی آن، آسیب دیدن غشاء سلول می‌باشد.

1. آسیب غشاء پلاسمایی سلول منجر به موارد زیر خواهد شد:

i. نشت آنزیم‌های سیتوزول به درون سرم خون (مثال: تروپونین قلبی)

ii. ورود کلسیم اضافی به داخل سلول

2. آسیب غشاء میتوکندری منجر به موارد زیر خواهد شد:

i. از دست رفتن زنجیره‌ی انتقال الکترون (غشاء داخلی میتوکندری)

ii. نشت سیتوکروم C به داخل سیتوزول (که آپوپتوز را فعال می‌کند).

3. آسیب به غشاء لیزوزوم، منجر به نشت آنزیم‌های هیدرولیزکننده به درون سیتوزول می‌شوند که این آنزیم‌ها نیز توسط کلسیم فراوان داخل سلول، فعال می‌شوند.

نتیجه‌ی نهایی آسیب غیرقابل برگشت، مرگ سلول خواهد بود.

مرگ سلول

(I) اصول پایه‌ای

A بارزترین نشانه‌ی مورفولوژیک مرگ سلول، از دست رفتن هسته‌ی سلول می‌باشد که از طریق تراکم هسته (پیکنوز)، فروپاشی و تکه تکه شدن هسته (کاریورکسی)، و انحلال هسته (کاریولیز) رخ می‌دهد.

B مکانیزم‌های مرگ سلول، ۲ مورد هستند: نکروز و آپوپتوز.

(II) نکروز

- A مرگ گروه‌های بزرگ سلولی که در پی آن، التهاب حاد رخ می‌دهد.
- B نکروز بدلیل فرآیندی پاتولوژیک رخ می‌دهد و هیچ‌گاه روندی فیزیولوژیک نمی‌باشد.
- C نکروز براساس ویژگی‌های ظاهری، به چند دسته تقسیم می‌شود.

(III) الگوهای ماکروسکوپی نکروز

A نکروز انعقادی:

1. بافت نکروتیک که محکم باقی می‌ماند (تصویر ۱-۵ A)؛ شکل سلول و ساختار ارگان از طریق انقاد پروتئین‌ها حفظ می‌شود، ولی هسته ناپدید می‌شود (تصویر ۱-۵ B).
 2. وجه مشخصه‌ی انفارکتوس ایسکمیک هر ارگانی به جز مغز
 3. محدوده‌ی بافت دچار انفارکتوس معمولاً رنگ پریده و به صورت گوه‌شکل است (که نوک آن به کانون انسداد عروقی اشاره می‌کند).
 4. انفارکتوس قمرم زمانی رخ می‌دهد که خون مجدداً به بافت با سازماندهی سست، وارد می‌شود (مثال: انفارکتوس ریه یا بیضه، تصویر ۱-۶)
- B نکروز آبکی:

1. بافت نکروتیک که به صورت مایع در می‌آید؛ لیز سلول‌ها و پروتئین بوسیله‌ی آنزیم‌ها موجب آبکی شدن می‌شود.
 2. نکروز آبکی، وجه مشخصه‌ی موارد زیر است:
- i. انفارکتوس مغز - آنزیم‌های پروتئولیزکننده‌ی سلول‌های میکروگلیال، موجب آبکی شدن بافت مغز می‌شوند.



ii. آبسه - آنزیم‌های پروتئولیزکننده‌ی نوتروفیل‌ها، بافت را آبکی می‌کنند.

iii. پانکراتیت - آنزیم‌های پروتئولیز کننده‌ی پانکراس، باعث آبکی شدن پانکراس می‌شوند.

نکروز گانگرن:

۱. نکروز انعقادی که به بافت مومی شده شباهت دارد (گانگرن خشک، تصویر ۷-۱)

۲. وجه مشخصه‌ی ایسکمی اندام تحتانی و لوله‌ی گوارش می‌باشد.

۳. در صورتی که علاوه بر نکروز، در بافت مرده عفونت نیز ایجاد شود، نکروز آبکی در پی آن رخ خواهد داد (گانگرن مرطوب).

نکروز پنیری:

۱. بافت نکروتیک نرم و خرد شونده با ظاهر پنیری شکل (تصویر ۸-۱)

۲. ترکیبی از نکروز انعقادی و نکروز آبکی

۳. وجه مشخصه‌ی التهاب گرانولوماتوز که در سل و عفونت قارچی ایجاد می‌شود.

نکروز چربی:

۱. بافت چربی نکروتیک با ظاهر سفید گچی ناشی از رسوب کلسیم (تصویر ۹-۱)

۲. وجه مشخصه‌ی تروما به چربی (مثال: پستان) و آسیب به چربی دور پانکراس ناشی از پانکراتیت

۳. اسیدهای چرب که در اثر تروما (مثلاً تروما به بافت پستان) یا لیپاز (مثلاً پانکراتیت) آزاد می‌شوند، از طریق روندی به نام صابونی شدن به کلسیم متصل می‌شوند.

i. صابونی شدن، مثالی از کلسیفیکاسیون دیستروفیک است که در آن کلسیم بر روی بافت‌های مرده رسوب می‌کند. در کلسیفیکاسیون دیستروفیک، بافت نکروتیک بعنوان کانونی برای کلسیفیکاسیون در سطح سرمی نرمال کلسیم و فسفات عمل می‌کند.

ii. برخلاف کلسیفیکاسیون دیستروفیک، کلسیفیکاسیون متاستاتیک زمانی رخ می‌دهد که سطوح بالای کلسیم و فسفات منجر به رسوب کلسیم در بافت‌های نرمال می‌شود (مثال: هایپرپاراتیروئیدسم که منجر به نفروکلسینوز شود).

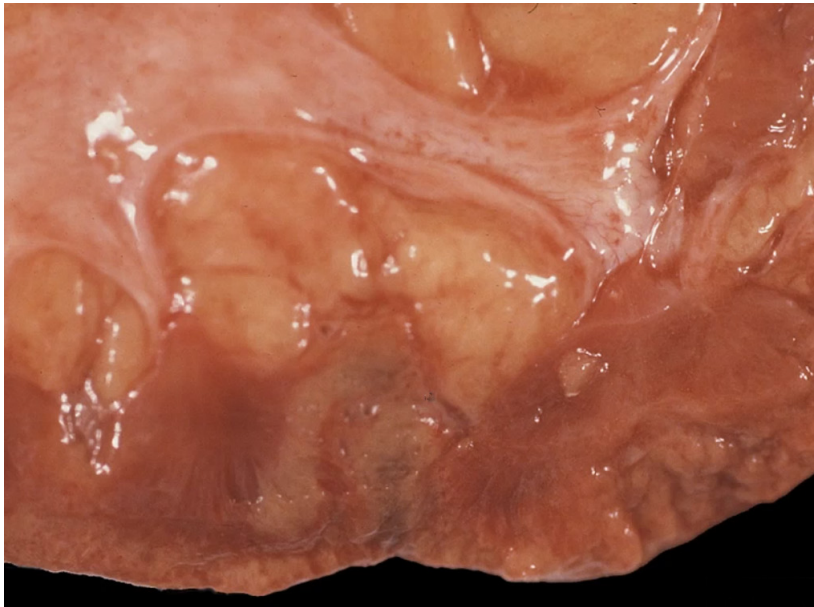
نکروز فیبرینوئید:

۱. آسیب نکروتیک به دیواره‌ی عروق خونی

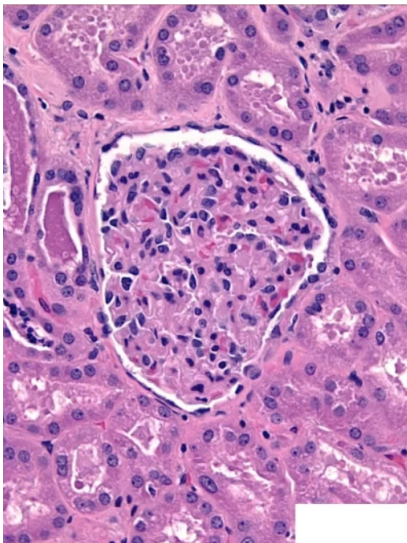
۲. نشت کردن پروتئین‌ها (از جمله فیبرین) به درون دیواره‌ی عروق، منجر به لکه‌گذاری به رنگ صورتی روشن روی دیواره‌ی رگ در زیر میکروسکوپ می‌شود (تصویر ۱۰-۱)

۳. وجه مشخصه‌ی فشارخون بالای بدخیم و واسکولیت

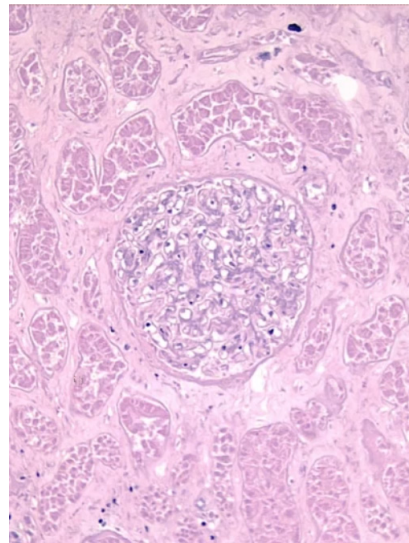
تطابق‌های رشد، آسیب سلولی و مرگ سلولی



تصویر ۱-۵ : نکروز انعقادی کلیه. A، نمای ماکروسکوپی.



C، هیستولوژی کلیه‌ی نرمال جهت مقایسه.



B، نمای میکروسکوپی.



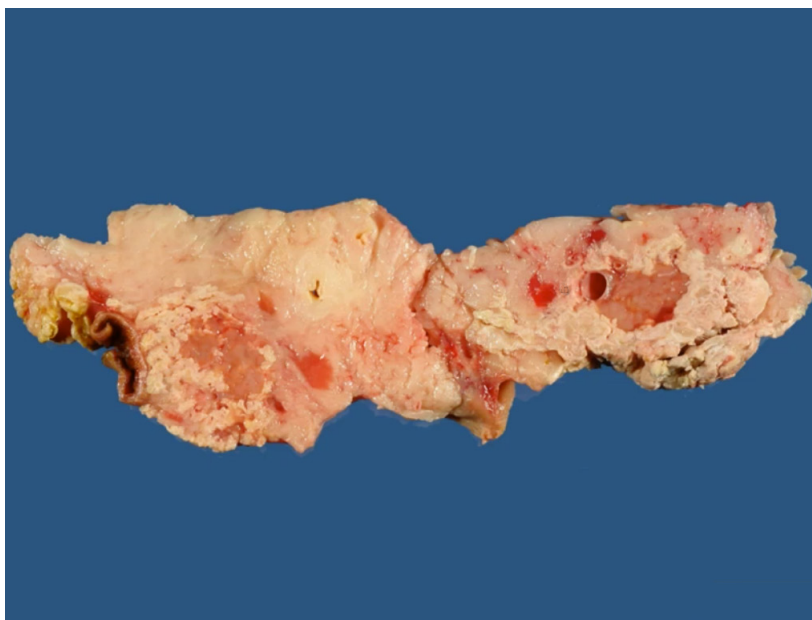
تصویر ۱-۶ : انفارکتوس خونریزی دهنده در بیضه.



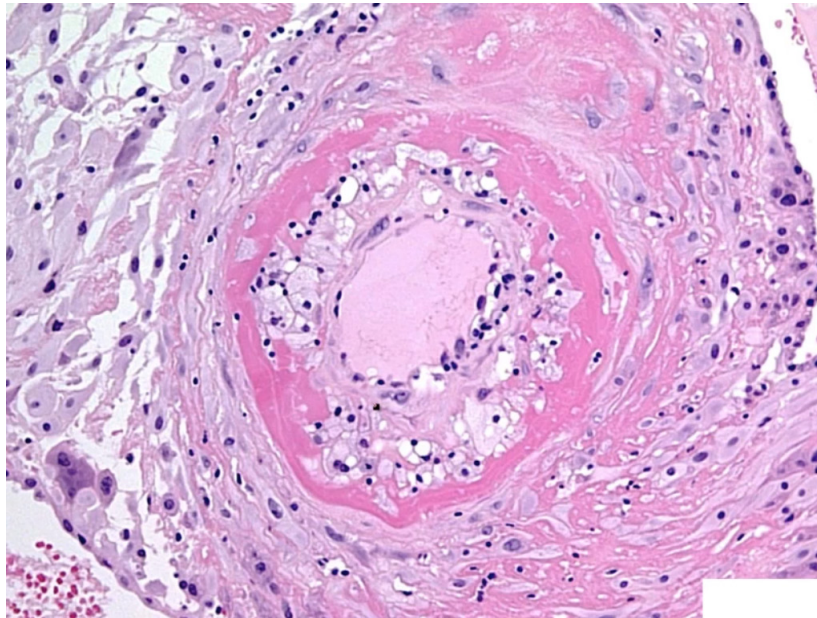
تصویر ۱-۷ : گانگرن خشک.



تصویر ۱-۸ : نکروز پنییری در ریه.



تصویر ۱-۹ : نکروز چربی در بافت چربی دور پانکراس.



تصویر ۱-۱۰ : نکروز فیبرینوئید عروق.

IV آپوتوز

مرگ سلولی انرژی‌خواه با برنامه‌ریزی ژنتیکی که می‌تواند برای یک سلول و یا گروه‌های کوچک سلولی رخ دهد. برای مثال:

۱. ریزش آندومتر در چرخه‌ی قاعدگی

۲. حذف سلول‌ها در طی امبریونز

۳. از بین بردن سلول‌های دچار عفونت ویروسی توسط لنفوسیت‌های $CD8 + T$

مورفولوژی

۱. سلول در حال مرگ، کاهش سایز می‌دهد، و منجر به این می‌شود که سیتوپلاسم بیشتر ائوزینوفیلیک شود (صورتی، تصویر ۱-۱۱)

۲. هسته‌ی سلول به صورت سازماندهی شده‌ای، متراکم و تکه تکه می‌شود.

۳. قطعات آپپتوتیک از سلول ریخته و توسط ماکروفاژ حذف می‌شوند؛ و در پی آپپتوز، التهاب رخ نمی‌دهد.

آپتوز به واسطه‌ی آنزیم‌های کاسپاز انجام می‌شود که پروتئازها و اندونوکلیازها را فعال می‌کنند.

۱. پروتئازها، اسکلت سلولی را تجزیه می‌کنند.

۲. اندونوکلیازها، DNA را تجزیه می‌کنند.

آنزیم‌های کاسپاز، از مسیرهای متعددی فعال می‌شوند.

۱. مسیر داخلی میتو کندری:

i. آسیب سلولی، آسیب به DNA، و یا کاهش تحریک هورمونی منجر به غیرفعال شدن Bcl_p می‌شوند.

ii. عدم وجود Bcl_p ، به سیتوکروم C این امکان را می‌دهد که از ماتریکس داخل میتو کندری به درون سیتوپلاسم نشت کرده و کاسپازها را فعال کند.

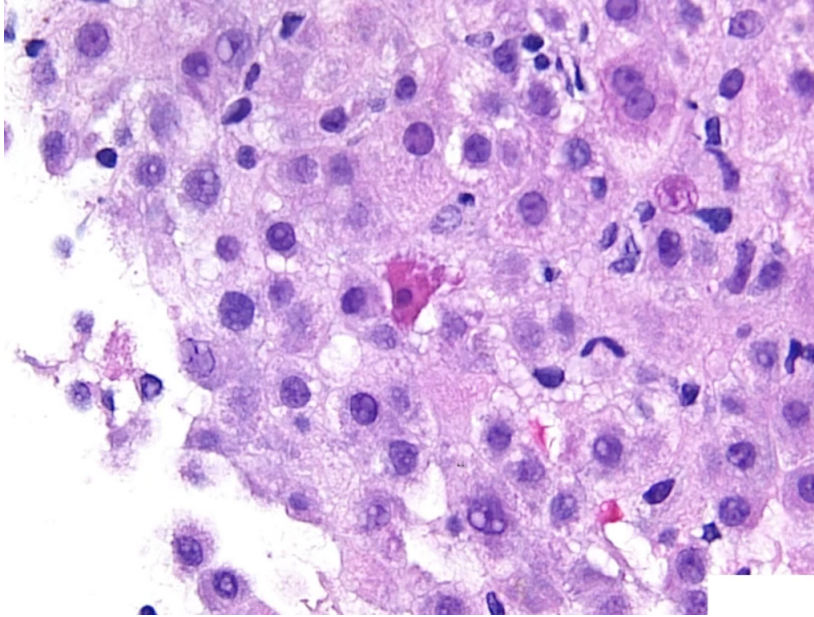
۲. مسیر خارجی گیرنده-لیگاند:

i. لیگاند FAS، به گیرنده‌ی مرگ سلولی $CD95$ (FAS) که بر روی سلول هدف قرار دارد، متصل و موجب فعال شدن کاسپاز می‌شود. (مثال: انتخاب منفی تیموسیت‌ها در تیموس).

ii. فاکتور نکروز تومور (TNF) به گیرنده‌ی TNF بر روی سلول هدف متصل شده، و کاسپاز را فعال می‌کند.

۳. مسیر لنفوسیت T سایتوتوکسیک ($CD8+$):

- i. پرفورین‌ها که توسط سلول‌های $CD8^+ T$ ترشح می‌شوند، باعث ایجاد حفره‌هایی در غشاء سلول هدف می‌شوند.
- ii. گرانزیم‌های لنفوسیت $CD8^+ T$ ، وارد حفره‌ها شده و کاسپاز را فعال می‌کنند.
- iii. یک مثال از این مسیر، از بین رفتن سلول‌های آلوده به عفونت ویروسی توسط لنفوسیت‌های $CD8^+ T$ می‌باشد.



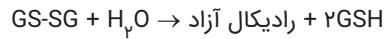
تصویر ۱-۱۱ : آپوپتوز.

آسیب رادیکال آزاد

۱) اصول پایه‌ای

- A** رادیکال‌های آزاد، انواعی از مواد شیمیایی با یک الکترون جفت نشده در بیرونی‌ترین لایه‌ی الکترونی خود هستند.
- B** تولید فیزیولوژیک رادیکال‌های آزاد در طی فسفریلاسیون اکسیداتیو رخ می‌دهد.
 ۱. سیتوکروم C اکسیداز (کمپلکس ۴) الکترون‌ها را به اکسیژن منتقل می‌کند.
 ۲. کاهش نسبی اکسیژن (O_2)، باعث ایجاد رادیکال‌های سوپراکسید (O_2^-)، هیدروژن پراکسید (H_2O_2)، و هیدروکسیل ($OH\cdot$) می‌شود.
- C** تولید پاتولوژیک رادیکال‌های آزاد ناشی از موارد زیر است:
 ۱. تابش یونیزان - هیدرولیز شدن آب و تبدیل به رادیکال آزاد هیدروکسیل
 ۲. التهاب - اکسیداز NADPH در طی فرآیند کشتن وابسته به اکسیژن سلول‌ها توسط نوتروفیل‌ها، یون‌های سوپراکسید را تولید می‌کند.
 ۳. فلزات (مثلاً مس و آهن) - Fe^{2+} ، رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل تولید می‌کند (واکنش فنتون).
 ۴. داروها و مواد شیمیایی - سیستم P450 کبد، داروها را متابولیزه می‌کند (مثال: استامینوفن) و در نتیجه، رادیکال آزاد تولید می‌کند.
- D** رادیکال‌های آزاد، از طریق پراکسیداسیون لیپیدها و اکسیداسیون DNA و پروتئین‌ها، موجب آسیب سلولی می‌شوند؛ آسیب DNA در فرآیند پیری و همچنین سرطان زایی نقش دارند.
- E** حذف رادیکال‌های آزاد از طریق مکانیسم‌های متعددی صورت می‌پذیرد:
 ۱. آنتی‌اکسیدان‌ها (مثل: گلوکاتایون و ویتامین‌های C، A و E)
 ۲. آنزیم‌ها

- i. سوپراکسید دیسموتاز که در میتوکندری، سوپراکسید (O_2^-) را به H_2O_2 تبدیل می‌کند.
- ii. گلووتاتیون پراکسیداز (در میتوکندری) -

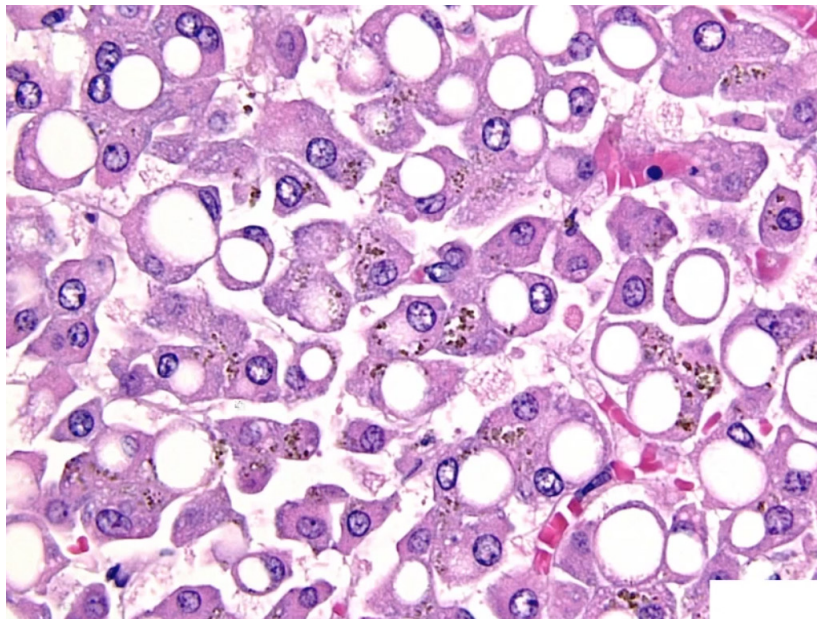


- iii. کاتالاز (در پراکسی زوم)، H_2O_2 را به آب و اکسیژن تبدیل می‌کند.
۳. پروتئین‌های حمل‌کننده‌ی فلزات (مثال: ترانسفرین و سرولوپلاسمین)

ii) نمونه‌هایی از آسیب رادیکال آزاد

A کربن تتراکلرید (CCl_4):

۱. حلال‌های ارگانیک که در صنایع خشکشویی استفاده می‌شوند؛
 ۲. توسط سیستم P450 سلول‌های کبدی، به رادیکال آزاد CCl_3 تبدیل می‌شوند؛
 ۳. در نتیجه با ایجاد تورم در RER، جداشدگی ریبوزوم‌ها و اختلال در سنتز پروتئین، موجب آسیب سلولی می‌شوند.
 ۴. کاهش آپولیپوپروتئین‌ها، موجب ایجاد استئاتوز یا تغییر چربی در کبد می‌شود (تصویر ۱۲-۱).
- B آسیب پرفیوژن مجدد:
۱. بازگشت خون به بافت ایسکمیک، موجب تشکیل رادیکال‌های آزاد مشتق از O_2 و در پی آن، آسیب سلولی می‌شود.
 ۲. پرفیوژن مجدد خون به درون بافت میوکارد دچار انفارکتوس، موجب ادامه‌ی بالا رفتن آنزیم‌های قلبی (همچون تروپونین) می‌شود.



تصویر ۱۲-۱: تغییر چرب کبد.

آمیلوئیدوز

۱) اصول پایه‌ای

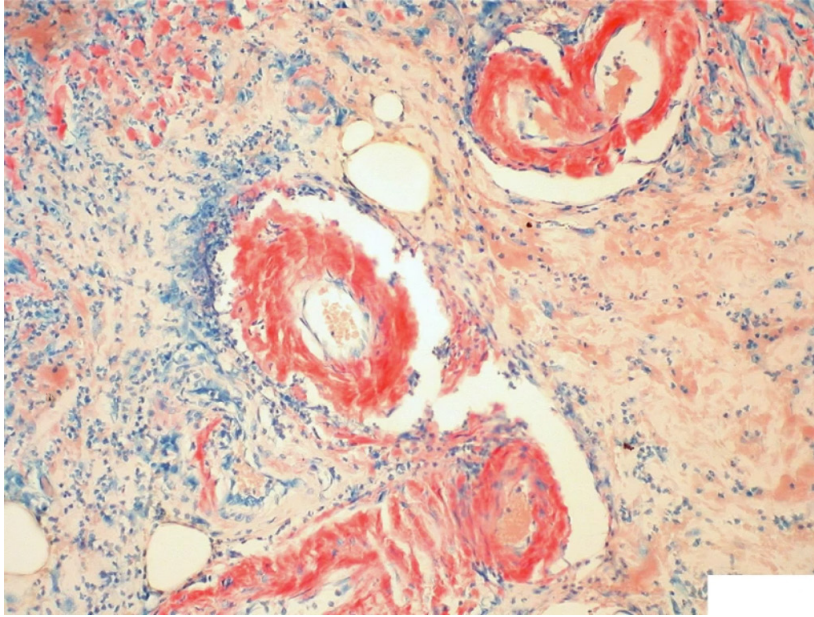
- A آمیلوئید، پروتئینی با تاشدگی نادرست است که در فضای خارج سلولی ته‌نشین شده و باعث آسیب به بافت می‌شود.
- B پروتئین‌های متعددی می‌توانند بعنوان آمیلوئید رسوب کنند، که ویژگی‌های مشترک آن‌ها عبارتند از:

تطابق‌های رشد، آسیب سلولی و مرگ سلولی

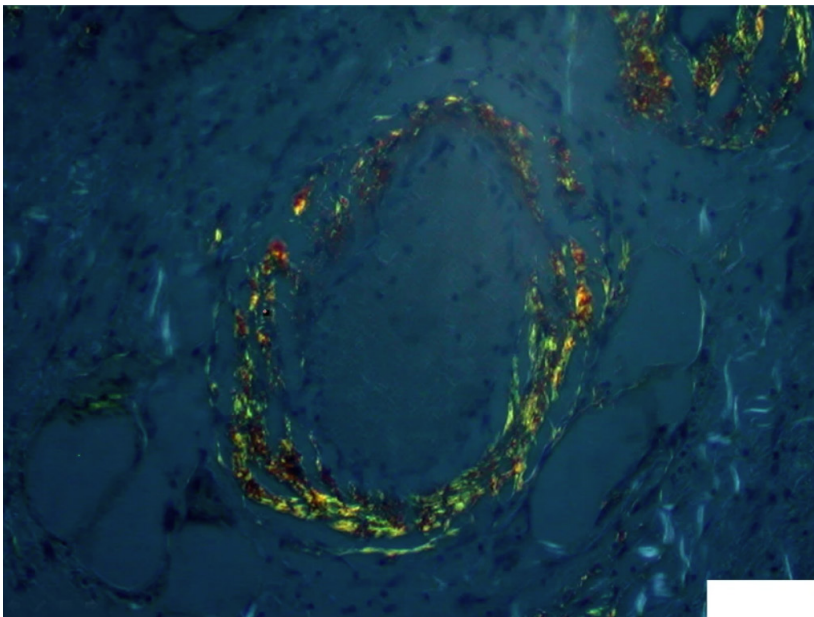
۱. ساختار پروتئینی ورقه‌ای چین‌دار β

۲. خاصیت انکسار مضاعف سبز رنگ (به رنگ سیب) در رنگ آمیزی کنگو رد (Congo red) و در مطالعه با میکروسکوپ نوری پلاریزه (تصویر ۱-۱۳)

رسوب آمیلوئید می‌تواند سیستمیک و یا لوکالیزه باشد.



تصویر ۱-۱۳ : آمیلوئید. A، کنگو رد.



B، انکسار مضاعف سبز رنگ (به رنگ سیب).

II) آمیلوئیدوز سیستمیک

A رسوب آمیلوئید در ارگان‌های متعدد، که به آمیلوئیدوز اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود.

B آمیلوئیدوز اولیه، رسوب سیستمیک آمیلوئید AL است که از زنجیره‌ی سبک ایمونوگلوبولین مشتق می‌شود.