المحاضرة الاولى

الأذيات الخلوية (1-2)

مقدمة عن علم الأمراض :

Pathology

Pathologyجاء اسم علم الأمراض من الكلمتين

Pathos والمرض Logos علم

ويتألف علم الأمراض من قسمين رئيسيين هما علم الأمراض السريري (وهو ما نمارسه في مخابر التشريح المرضي في سوريا) وعلم الأمراض التشريحي (التشريح المرضي) وقد جاء اسم التشريح المرضي من كون المهتمين بهذا المجال يدرسون التبدلات المرضية التي تحدث في أنسجة الجسم عن طريق تشريح جثث المرضى الذين تمت وفاتهم لأسباب مرضية (غير جنائية) ودراسة التبدلات التي طرأت على أنسجتهم وأحشائهم ومن ثمَّ، معرفة الأسباب المرضية الحقيقية المؤدية للوفاة

General Pathologyعلم الأمراض العام

وهو يدرس الحدثيات المرضية العامة بغض النظر عن العضو المصاب بها

مثال: التدرن حيث ندرس بنية العصية السلية- آلية الارتكاس الالتهابي- تطور الداء الدرني ومضاعفاته وذلك بغض النظر إذا كان التدرن رئويا أو في العقد اللمفية أو في الجلد.

Special Pathologyعلم الأمراض الخاص:

وهو يدرس إصابات وأمراض الأجهزة بشكل مستقل مثل: التدرن الرئوي- التدرن البولي- أورام الرئة السليمة والخبيثة.

- **المرض Disease** وهو مجموعة من الآفات.
- **الآفة Lesion** وهي تبدل في بنية وفي وظيفة الخلية أو النسيج أو العضو.

هدف علم التشريح المرضي:

1- كشف التبدلات العيانية والمجهرية التي طرأت على الأعضاء والأنسجة المصابة بالمرض .

2-المساهمة في وضع الإنذار والخطة العلاجية .

3-المساهمة في البحث العلمي.

4-المساهمة في الوقاية من الأمراض .

5-المساهمة في صناعة الدواء.

الأذية الخلوية :

التكيف والموت الخلوي

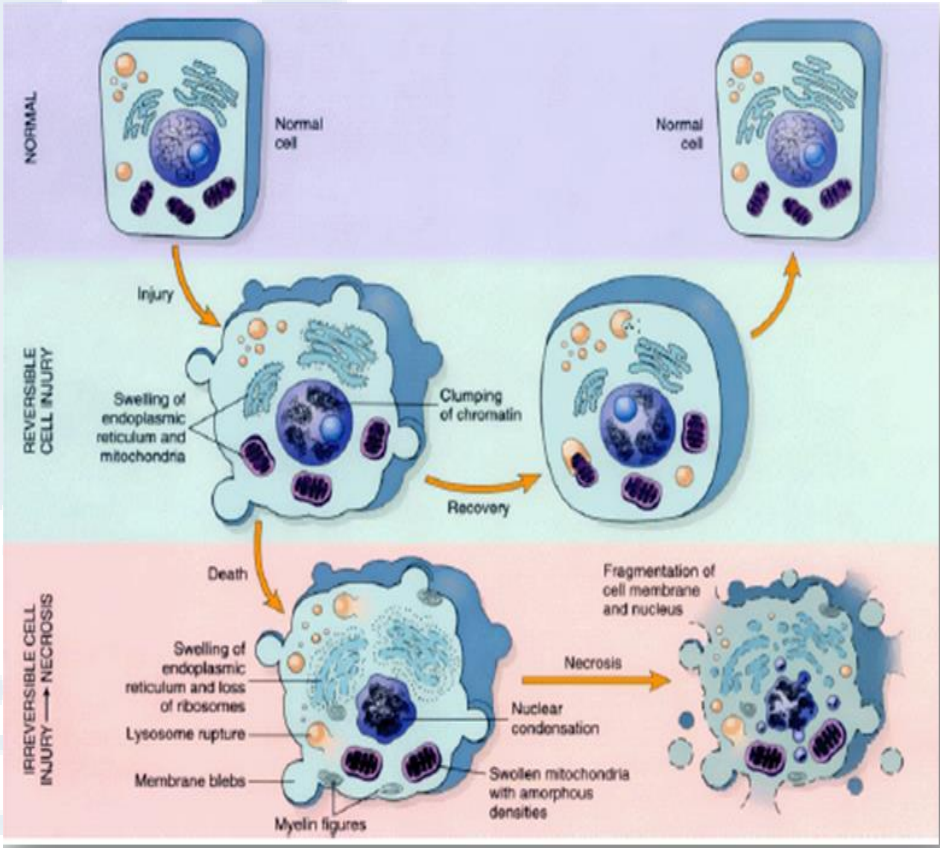
Cellular Adaptation, Cellular Injury and Cell Death

- الخلية الطبيعية هي عنصر فعال يتفاعل مع المحيط ويحاول دائما التكيف مع التبدلات التي تطرأ عليه وعلى الوسط المحيط به وذلك من أجل الوصول إلى حالة استقرار والحفاظ على بقاء الخلية وتتكيف الخلية بحدوث-ضمور خلوي Atrophyأو ضخامة خلوية Hypertrophy أو فرط تنسج Hyperplasia أو حؤول Metaplasiaوتسمى عند ئذ خلية متكيفة.
- إذا تجاوزت التبدلات الطارئة على الخلية قدرة الخلية على التكيف تحدث أذية خلوية تكون في البدء عكوسة وتسمّى الاستحالة الخلوية Cellular Degeneration- وإذا تطور الأذى بشكل يفوق قدرة الخلية على المقاومة يؤدي ذلك إلى تغيرات بنيوية عميقة غير قابلة للإصلاح تنتهي بموت الخلية موتا مبرمجا Apoptosisأو نخريا Necrosis

- التكيف الخلوي:

1- **التكيف الخلوي الفيزيولوجي** : استجابة الخلية لمحرضات فيزيولوجية كالهرمونات كما في حالة البلوغ وتبدلات سن الضهي .

2- **التكيف الخلوي المرضي:** وهو استجابة لشدة أو لأذية خارجية تطرأ على الخلية.



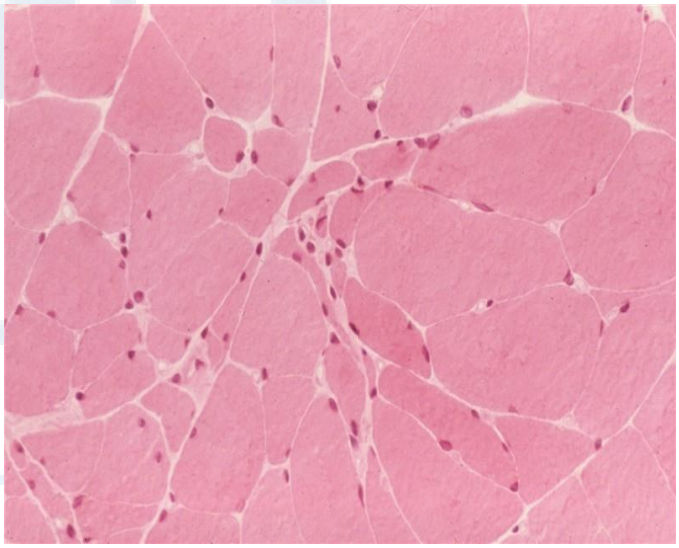
رد فعل الخلية اتجاه الاذيات المختلفة

1Atrophy:- الضمور الخلوي

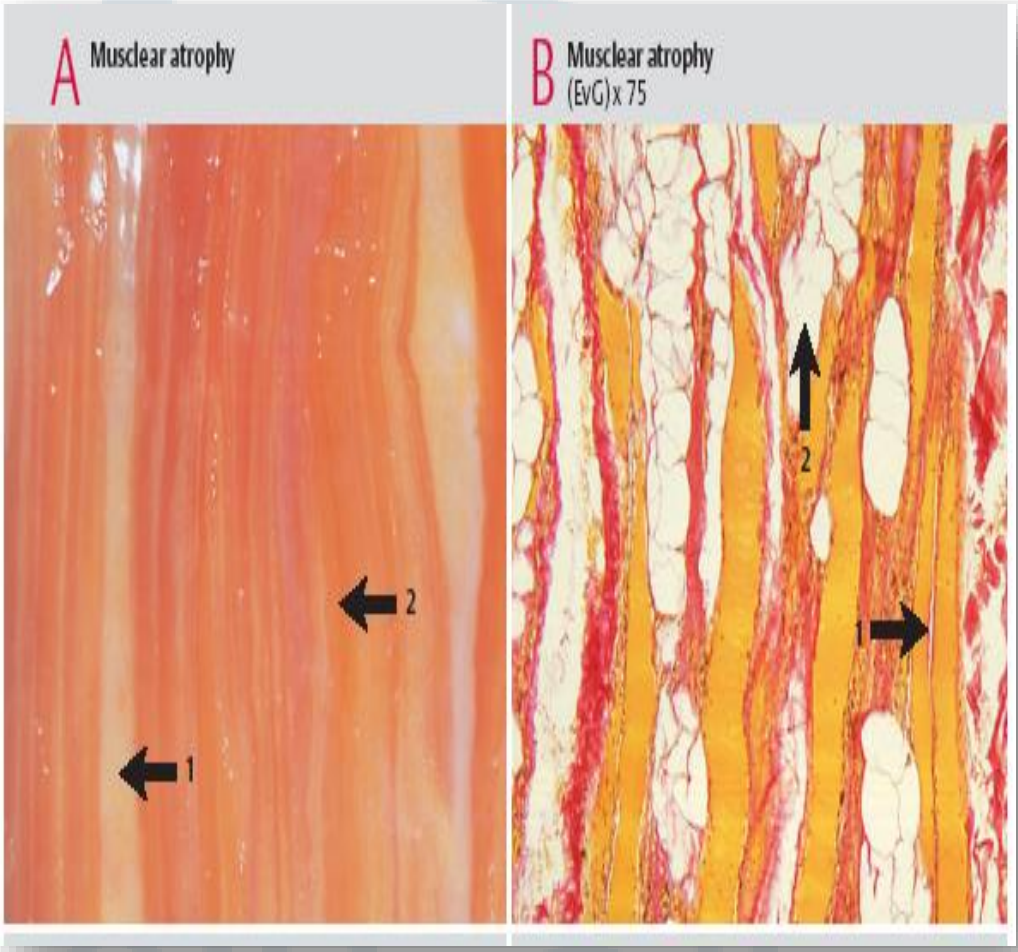
هو صغر حجم الخلية بفقدان المادة الخلوية من ثمّ، تنخفض فعالية الخلية ويصغر حجم العضو.

أسبابه:

- انخفاض فعالية وعمل الخلية: الضمور العضلي التالي للشلل مثل شلل الأطفال حيث تحصل أذية لتحريض عمل الخلية العضلية فينخفض التحريض ممّا يسبب ضمور الخلية وذلك لانخفاض مستوى عملها.
- نقص التروية الدموية الواردة.
- نقص التغذية الواردة: مثل حالات سوء الامتصاص حيث إن الشخص المصاب بالمرض يصبح هزيلاً وقصير القامة بسبب نقص حجم الأعضاء التالي لنقص حجم الخلايا (ضمور الخلايا).
- انخفاض التحريض الهرموني: وقد يكون مرضيا مثل قصور الغدة النخامية الذي يؤدي إلى نقص الهرمون وبالتالي القزامة أو قد يكون فيزيولوجيا مثل القصور الهرموني في مرحلة سن الضهي .
- الشيخوخة: الشيخوخة تؤدي إلى ضمور الأعضاء كلها بشكل عام .



ضمور غضلات مخططة هيكلية



ضمور غضلي /مظهر نسيجس / ومظهر عياني

2Hypertrophy: -الضخامة الخلوية

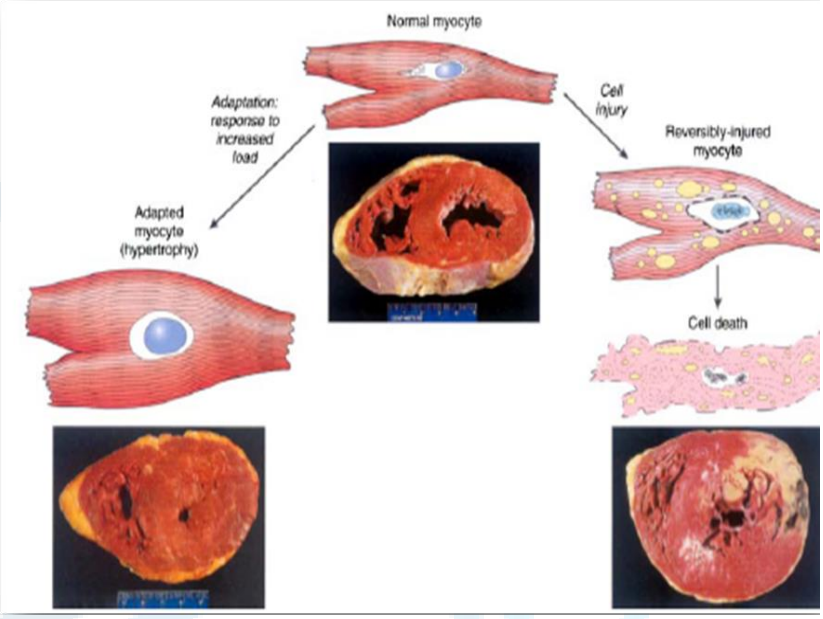
هي زيادة حجم الخلية المترافق مع زيادة حجم المكونات تحت الخلوية وغزارتها- المتقدرات, الشبكة السيتوبلازمية الباطنة, الليفات الدقيقة وكذلك يزداد حجم النواة ويزداد تصنيع البروتينات

أسبابها :

- **الضخامة الجهدية:** وتحصل عندما يتعرض العضو لعمل زائد يؤدي لزيادة حجمه وزيادة حجم الخلايا A البرانشيمية وزيادة فعاليتها الاستقلابية والوظيفية مثلا ضخامة الخلايا العضلية في البطين الأيسر في حال ارتفاع التوتر الشرياني أوتضيق الدسام الأبهري وكذلك زيادة حجم العضلات الهيكلية في الأعمال المجهدة.

- **الضخامة المعأوضة:** تحصل عند استبعاد أو توقف وظيفة واحد من الأعضاء المزدوجة مثل الكليتين B والرئتين حيث إن هذا يفرض عملا زئداً على العضو المتبقي الذي يؤدي لضخامته وزيادة نشاطه الوظيفي وبالتالي ضخامة الخلايا المكونة له.

- **الضخامة الهرمونية:** وتحصل نتيجة وجود خلل في عمل الغدد الصماء مما يؤدي لزيادة الحث الهرموني على C بعض الأعضاء ممّا يؤدي لضخامتها مثلاً زيادة هرمون الاستروجين عند الذكور يؤدي للتثدي .



تكيف خلوي / ضخامة خلوية /اذية غيرردودة / تموت خأوي /

3Hyperplasia:- فرط التنسج

وهو تكاثر خلايا نسيج ما وزيادة عددها أكثر من الطبيعي وغالبا ما يترافق فرط التنسج مع ضخامة العضو المصاب وقد يكون فرط التنسج فيزيولوجياً يأتي استجابة لحاجة وظيفية زائدة أو يكون مرضي.

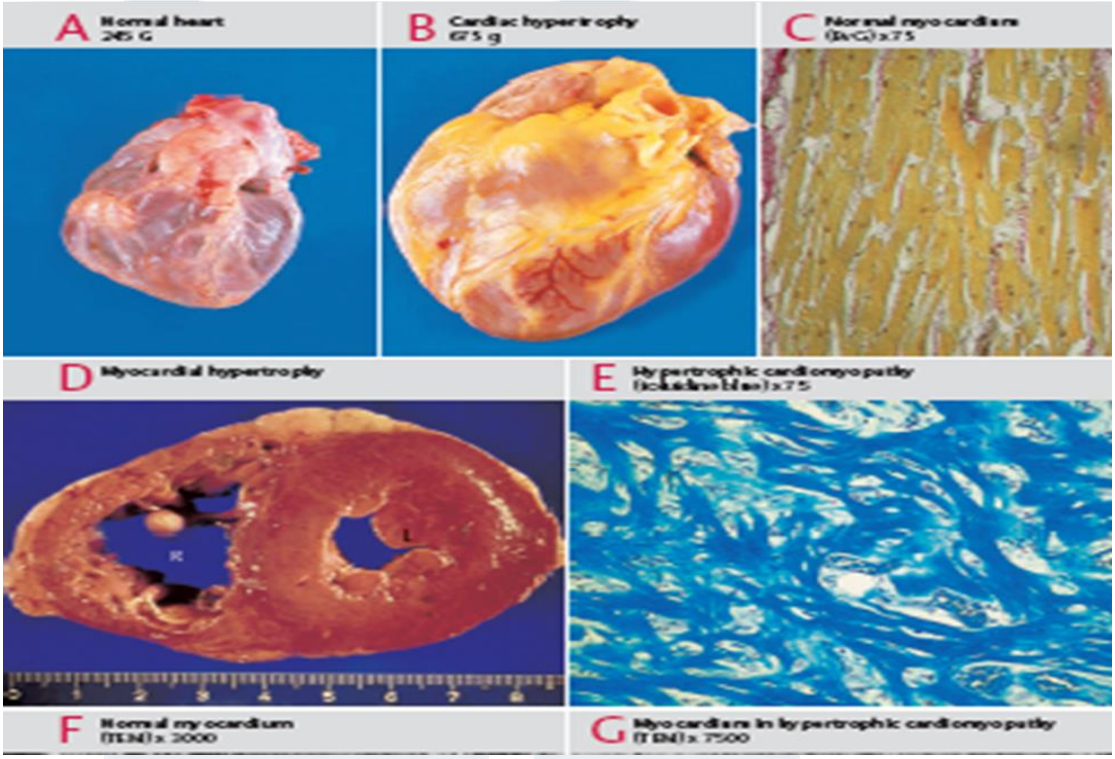
- فرط التنسج الفيزيولوجي: ويضمA

- فرط التنسج الهرموني: ويأتي استجابة لحث هرموني من أجل تأدية وظيفة من العضو المقصود مثال فرط تنسج غدة الثدي تحت تأثير البروجسترون عند المرضع .

- فرط التنسج المعأوض: ويحصل عند استبعاد أو تلف جزء من عضو أو فقدان واحد من الأعضاء المزدوجة مثل استئصال جزء من الكبد فيحصل فرط تنسج وضخامة للجزء المتبقي ليتمكن من تلبية الوظيفة المطلوبة.

- ***فرط التنسج المرضي:*** **B**

وغالبا ما يكون ناتجاً عن خلل في التنظيم الهرموني مثلاً فرط تنسج بطانة الرحم المرضي عند ارتفاع مستوى افراز الاستروجين وهناك فرط تنسج محرض بالفيروسات مثل الورم القنبيطي الجلدي المرض بالفيروس الحليمي البشري.

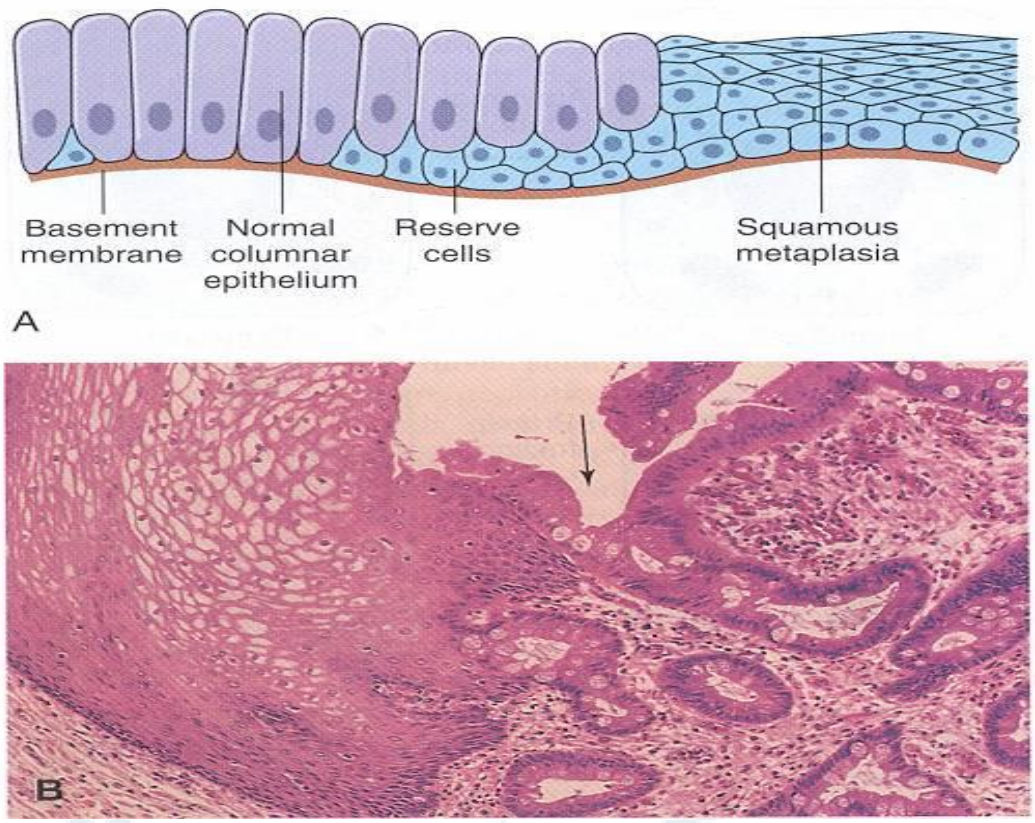


مظهر عياني ونسيجي لضخامة خلوية في عضلة قلبية

4Metaplasia- الانقلاب الخلوي

وهو تحول نسيج إلى نسيج آخر ويعدُّ عملية دفاعية تكيفية تسلكها النسج لمقاومة الظروف المتغيرة ويشاهد في الظهارات نتيجة لتعرضها لالتهابات مزمنة أو رضوض متكررة مثل تحول البشرة الاسطوانية البسيطة في

القصبات إلى مطبقة رصفية في الالتهابات المزمنة وكذلك يتحول النسيج الضام الليفي في بعض الالتهابات إلى نسيج غضروفي أو عظمي مع العلم أن النسيج الجديد لايملك ذات الخواص الوظيفية للقديم .



مظهر نسيجي لانقلاب خلوي

5- الأذية الخلوية

أسباب الأذية الخلوية :

1Hypoxia:- نقص الأكسجة

ويؤدي ذلك إلى نقص أكسجة الدم ونقص تزويد الخلايا بالأكسجين عليه، الموت الخلوي
أسبابه: خثرات أوصمات وعائية- عصيدة شريانية- قصور في أكسجة الدم كما في حالة فقر الدم- القصور القلبي الرئوي- التهاب الرئة- الانسمام بأول اكسيد الكربون.

2- عوامل فيزيائية:

مثل الرضوض- ارتفاع درجة الحرارة التي تؤدي إلى توسع الأوعية الدموية ورفع مستوى الاستقلاب الخلوي وبالتالي زيادة الحاجة للأكسجين وأن ارتفاع درجة الحرارة الشديد يؤدي إلى تخثر البروتينات الخلوية وحرق الخلايا كما ان انخفاض درجة الحرارة يؤدي إلى حدوث تقبض وعائي وبالتالي نقص تروية موضعي وبمراحل لاحقة توسع أوعية شللي وركودة وريدية وتشكل خثرات والحرارة المنخفضة جداً تؤدي إلى تجمد الماء داخل الخلايا

- الصدمة الكهربائية تسبب حروق مكان دخول التيار الكهربائي وخروجه
- الاشعاعات المؤينة تسبب تشرد الماء ومكونات الخلية وتشكيل روابط حرة وقد تسبب خلل مورثي ينتج عنه أذيات خلوية مختلفة منها الأذيات المسرطنة.

3- العوامل الكيميائية والأدوية:

إن الحموض والقلويات وأملاح المعادن الثقيلة تخرب الخلايا بتأثيرها المباشر.

4Microbiologic Agents :- العوامل الحيوية

تعطل نقل الحموض Exotoxin أو سموم خارجية Endotoxinمثل الجراثيم التي تسبب فرز سموم داخلية الأمينية لصنع البروتينات أو تخرب الغشاء الخلوي مثل العقديات الحالة للدم التي تفرز خميرة الهيموليزيناز .

- الفيروسات التي تتكاثر ضمن الخلايا وتخربها أو تحرض تكاثر خلوي شاذ –طفيليات وفطور وحشرات وتسيبب أذية خلوية مباشرة أو تفرز مواد سامة أو تؤدي إلى حدوث فرط تحسس وما ينتج عنه من أذيات مختلفة.

5- الآليات المناعية Immune Mechanisms :

إن لقاء الضد والمستضد يشكل معقداً مناعياً يترسب في بعض الأنسجة ويخربها ويمكن للجهاز المناعي أن يشكل أضداداً تهاجم خلايا العضوية نفسها كما في أمراض المناعة الذاتية Autoimmun Disease.

6- شذوذات مورثية:

أي خلل في المورثات يمكن أن يؤدي إلى طفرات تسبب خللاً استقلابياً أو تكاثرياً ينجم عنه أديات خلوية مختلفة.

7- عدم التوازن الغذائي:

إن عوز بعض العناصر الغذائية المهمة مثل الفيتامينات يؤدي إلى أمراض متنوعة , كذلك زيادة بعض العناصر الغذائية يؤدي إلى حدوث أمراض مثل حدوث العصيدة الشريانية.

8- الشيخوخة الخلوية Cellular Aging:

الشيخوخة الخلوية تؤدي إلى تغيرات بنيوية ووظيفية تتراكم عبر السنين مؤدية لانقاص قدرة الخلايا على مقاومة الأذية وهذا يؤدي مع مرور الزمن لموت الخلية , مثلا في الجهاز العصبي المركزي تتعرض العصبونات للتنكس ويظهر ذلك عند كبار السن المصابين بالعته الشيخي .

التأثيرات العامة لأذية الخلية :

أهم 4 أجهزة وعمليات خلوية تتأثر بالأذية:

الغشاء الخلوي: سلامة الغشاء الخلوي ضرورية للاستقرار الشاردي والحلولي فإذا تضررت مضخة الصوديوم-البوتاسيوم ومن ثمّ، فإنه يحدث خلل في الشوارد داخل الخلية ممّا يسبب دخول الماء إلى داخلها و تضرر الخلية.

(توليد الطاقة): ويتم ذلك من خلال عملية التنفس الهوائي التي تتم في المتقدرات ATPإنتاج

صنع البروتينات:حيث إن البروتينات موجودة في بنية الخلية وكما أن الأنزيمات ضرورية للعمليات الحيوية التي تقوم بها الخلية.

إن حدوث خلل في الصبغيات يسبب التسرطن أو الموت الخلوي .

الآلية الامراضية للأذية الخلوية :

آلية الأذية الخلوية الناجمة عن نقص التروية ونقص الأكسجة:

- إن نقص الأكسجين الواصل إلى الخلية يعطل التنفس الهوائي والفسفرة التأكسدية في المتقدرات وينقص انتاج الطاقة ATP وهذا يؤدي إلى تأثر عدة أجهزة ضمن الخلية.
- زيادة الكالسيوم الحر ضمن عصارة الخلية وما يليه من تأثيرات.
- انخفاض فعالية مضخة الصوديوم المعتمدة على ATP ممّا يؤدي إلى تراكم الصوديوم في الخلية وخروج البوتاسيوم وبالتالي دخول الماء إلى الخلية لزيادة الضغط التناضحي ثم انتباج ووذمة الخلية.
- تحريض عملية التحلل اللاهوائي للغليكوجين لانتاج ال ATP وهذا ما يؤدي إلى تراكم حمض اللبن وبالتالي نقص PH الخلية أي حدوث حماض .
- ان استمرار نقص الأكسجة يؤدي إلى زيادة نفوذية الغشاء الخلوي وتتحول المتقدرات إلى فجوات وتتوسع الشبكة السيتوبلازمية الباطنة وتتحول إلى فجوات وتزول عنه الريبوزومات وتتشكل مادة نخاعينية الشكل ناتجة عن تخرب العضيات الخلوية وتنتبج الخلية بشكل عام تعدٌّ هذه التغيرات قابلة للرجوع إذا تم إصلاح التروية الدموية وتحسنت الأكسجة.
- في حال عدم اصلاح التروية الدموية تتراكم كميات كبيرة من الكالسيوم ضمن المتقدرات وتضيع الخلية عبر الغشاء الخلوي المتأذي مركبات مهمة – بروتينات، احماض نووية، وتخرج الأنزيمات الحالة إلى السيتوبلازما وإلى خارج الخلية وتؤدي لهضم مكونات الخلية والمادة بين الخلايا مما يؤدي إلى موت الخلية وضياع بنيتها وتتشكل مادة متجانسة عديمة البنية (النخر الخلوي).
- وتسرب الأنزيمات السيتوبلازمية من الخلايا المتخربة إلى الدم يفيد في تشخيص التنخر الخلوي كما هو الحال في احتشاء العضلة القلبية حيث نعاير الانزيمات التي تخرج من الخلايا العضلية القلبية المتنخرة إلى الدم وأهمها CK, Got.

آلية الأذية الخلوية الناتجة عن تشكل الجذور الحرة Free Radicals

- الجذور الحرة هي ذرات أو جزيئات نشطة غير مستقرة لأنها تحمل الكتروناً واحداً في مدارها الخارجي مثال

وتنتج هذه الجذور الحرة من أذيات الأشعة المؤينة والانسمام ببعض الغازات , H^+, OH^-, H_2O_2, HOO^-

والشيخوخة الخلوية وعملية البلعمة تنتج جذوراً حرة قاتلة للعوامل الممرضة وغالبا ما تتفكك هذه

أو بواسطة ذرات معدنية E,A,C الجذور وحدَها أو بواسطة أنزيمات أو بفضل مضادات أكسدة مثل فيتامين حرة مثل الحديد والنحاس.

- الجذور الحرة تسبب مع الأكسجين فوق أكسدة دسم الأغشية مؤدية إلى بدء الانحلال الذاتي وتخرب

ممّا الروابط الثنائية بين ذرات الكربون ضمن المركبات العضوية وتؤثر في الأحماض النووية وتسبب طفرات يؤدي إلى التسرطن.

مظاهر الأذية الخلوية

1- تغيرات بنيوية تتنأول العضيات أو المكونات تحت الخلوية.

2- تغيرات شكلية قد تكون قابلة للرجوع ويمكن رصدها بالمجهر الضوئي وتسمى الاستحالة الخلوية مثل الانتباج الخلوي أوتراكمات لمواد غير طبيعية ضمن الخلية وتنتهي بتغيرات عميقة في بنية الخلية تؤدي إلى موتها.

1- تغيرات العضيات تحت الخلوية:

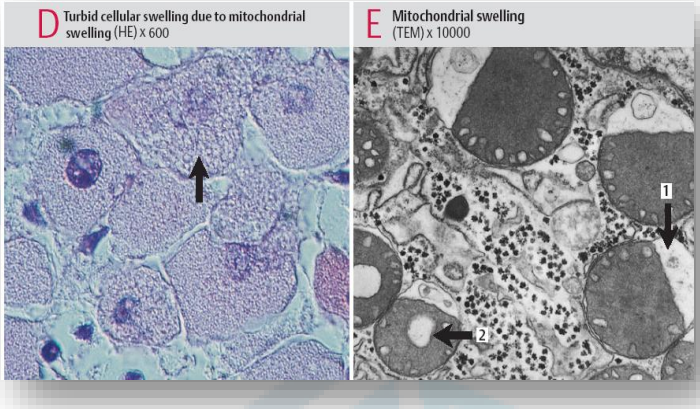
Subcellular Alteration in Cell Injury

- **الجسيمات الحالة:** هي أجسام هيولية محاطة بغشاء تحتوي أنزيمات حالة وهي مسؤولة عن تحطيم المواد في الخلايا بطريقتين: الأولى وهي البلعمة الخلوية المتخالفة وتهتم بابتلاع المواد من خارج الخلية مثل الجراثيم والماد المتنخرة ويقوم بذلك خلايا متخصصة مثل العدلات والبالعات الكبيرة والطريقة الثانية هي البلعمة الخلوية الذاتية حيث أنه في ظروف مرضية كثيرة تعاني العضيات الخلوية كالمتقدرات والشبكة الهيولية الباطنة من تخرب وعليه، تبتلع أجزاؤها التالفة من قبل الجسيمات الحالة للخلية. إن الجسيمات الحالة الحأوية على مواد غير مهضومة اما أن تبقى في الخلية بشكل محفوظ ضمن وكذلك ذرات الكربون المستنشقة تبقى في البالعات الرئوية Lipofuscinالليزوزومات مثل الليبوفوشين لزمن طويل غير مهضومة أو أن المادة الغير مهضومة تقذف خارج الخلية.

- **الأغشية الخلوية:** تسبب الأذية تغيرات في بنية الغشاء الخلوي مؤدية إلى خلل في وظيفته النفوذية وفي تنظيمه الشاردي وهناك عيوب وراثية في البنية الجزيئية للغشاء الخلوي أو قد يكون مكتسباً عند وجود أضداد ترتبط مع مستقبلات غشائية خاصة على الغشاء الخلوي.

- **الجهاز الشبكي البطاني (الشبكة الهيولية الباطنة الملساء):** عند تعرض الخلايا وخاصة الكبدية لمواد كيمأوية مؤذية تحأول إزالة سمية هذه المواد ممّا يؤدي إلى فرط تصنع هذه الشبكة.

- **المتقدرات:** زيادة عددها في حال ضخامة الخلية أو قلة عددها في حال ضمور الخلية أو حدوث متقدرات عملاقة كما في التهاب الكبد الكحولي .



تغيرات تحت خلوية تظهر انتباج المتقدرات

الهيكل الخلوي: يتأمن ثبات الهيكل الخلوي من وجود أنيبيات مجهرية

وخيوط أكتين وميوزين وليفات متوسطة وأذيتها تسبب اضطراب مظهر الخلية وعملها وحركة بعض الخلايا كهجرة الكريات البيض.

---------- انتهى الجزء الأول من المحاضرة ----------