

## الباب الثالث عشر

الأنماط العامة للإستجابة والسمات  
المورفولوجية

obeikandi.com

## الأنماط العامة للإستجابة والسّمات المورفولوجية ( Response patterns & morphological aspects)

حيث يتم وصف التغيرات الخلوية المرضية والمصاحبة للإصابات المميّة والتحت مميّة للخلية ومستوى التغيرات المورفولوجية والبيوكيميائية والجزئية العكسية التي تعقب الإصاية وسبب تطور الإصاية .

والتقييم المورفولوجي لطبيعة وشدة التغيرات بالخلايا يمكن وأن يمد يمدنا بنظرة واضحة عن سمية المركب بصرف النظر عن إعطاء مؤشر عن مدى قابلية عضو معين للتعرض للضرر كذلك مناقشة التغيرات العكسية والغير عكسية بالخلية والتأكيد على التغيرات الميكروسكوبية المطابقة لمفهوم المرض والتي تزود بمعلومات عن العمليات التحت خلوية والجزئية المنظمة

### ١- الإتران الخلوي (Celluar homeostasis) :

تكون الخلية وحدة بناء الأنسجة فالأعضاء تحت الظروف الفسيولوجية في حالة أتران مع البيئة الداخلية ، حيث تبني معرفتنا الأساسية عن التأثيرات السامة للمواد الدخيلة على الجسم على مدى فهمنا وإدراكنا لإستجابة الخلية للإصابة كالتغيرات الخلوية والتحت خلوية .

وبالرغم من حدوث الإستجابة الأولية على المستوى الجزيئي إلا أنها تأخذ مكانها على مستوى العمليات الفسيولوجية منعكسة في صورة تغيرات في العمليات الفسيولوجية كالأعراض الكبدية والبولية أو التأثيرات السامة العصبية شكل رقم (١٣-١)

ومن الضروري قبل مناقشة الأشكال المختلفة للتغيرات الخلوية التي تعقب التسمم تقديم فكرة عامة بعض التصورات للإصابات الخلوية :

أ- أصابة أولية: مباشرة (Primary (direct) injury) :

حيث تتفاعل (تتداخل) المادة السامة مع مكون أو أكثر من مكونات الخلية (بالكبد) كتنقص إمداد الخلايا بالأكسجين لإتخفاض تركيزه (هيبوكسيا) أو لغيابة الكامل في الدم (أنوكسيا anoxia)

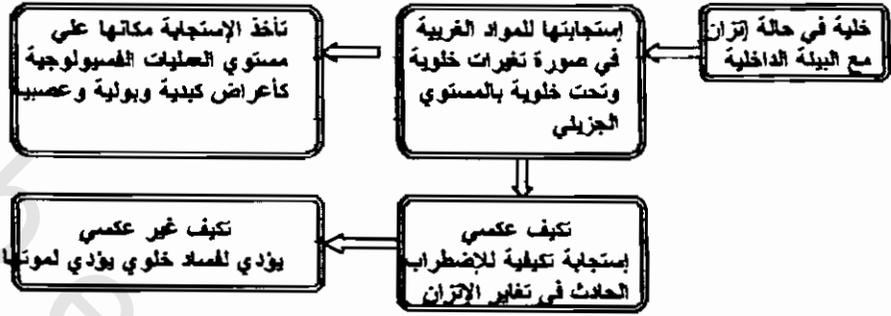
ب-أصابة ثانوية : غير مباشرة (Secondary (indirect) injury) :  
حيث تتفاعل أو تتداخل المادة السامة مع الإحتياجات التمثيلية الأساسية  
للخلية:

- كالتدخل في قلة الإمداد بالأكسجين أو الغذاء
- كالتدخل في نشاط الخلية فتغير مستوى الهرمونات الناتجة عن اضطراب البيئة الدقيقة
- كالتسمم بسيانيد البوتاسيوم والذي يتداخل مع إنزيم خاص بنقل الإليكترونات فلا يمكن الإستفادة من الأكسجين المتاح مما يؤدي لخلل في تمثيل الطاقة .
- عندما يكون مستوى الأكسجين بالدم طبيعي والإتخفاض في الإمداد بالأكسجين ينتج نقص تدفق الدم : أسكيميا (Ischemia) لضعف الوظائف القلبية لإتخفاض ضغط الدم بسبب المواد الموسعة للشرايين أو القابضة للشرايين (Vasoconstriction / Vasodilators)

حيث يرجع أنخفاض مستوى الأكسجين بالدم إلى :

- إتخفاض عدد كرات الدم الحمراء الحاملة للاكسجين لنقص أنتاجها من نخاع العظم (تسمم البنزين )
- التحلل الحاد للهيموجلوبين (حالات التسمم بالعناصر الثقيلة مثل الرصاص والكاديوم) .
- نقص سعة كرات الدم في نقله (حالات التسمم بأول أكسيد الكربون والنتريت )

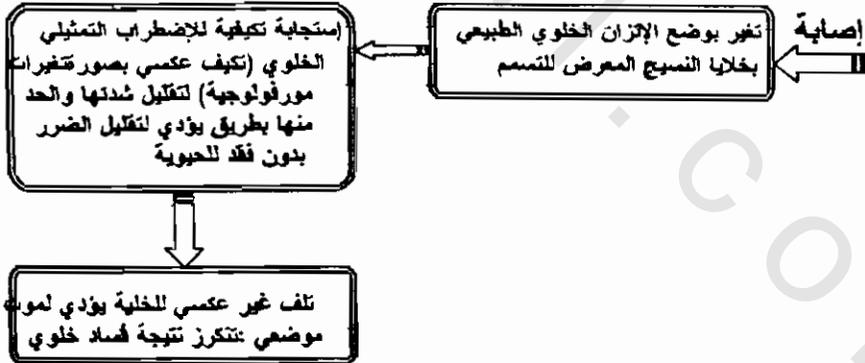
وعليه فننقص إمداد خلايا الأنسجة بالأكسجين لأي من الحالات الثلاثة السابقة يؤدي لاضطراب غير مباشر (ثانوي) في تمثيل الطاقة وبالتالي إصابة الخلية.



شكل رقم (١٣-١) : كيفية حدوث التلف العكسي والغير عكسي للخلية

#### الاستجابات التكيفية : Addptive responses :

تحدث الإستجابات التكيفية عندما ينشأ تغير فى وضع الإتران الخلوى الطبيعى بهدف تكيف الإضطراب التمثلى الخلوى بطريقة تؤدي لتقليل الاصابة بدون فقد للحوية . وغالبا ما يكون التكيف عكسي ويصاحب بتغيرات مورفولوجية بالخلية . أما اذا ما فشلت الاستجابات التكيفية بسرعة أو على المدى الطويل (التعرض المزمن) فإن الخلية تتلف تلقا عكسيا يؤدي لموتها ، شكل رقم (١٣-٢) .



شكل رقم (١٣-٢) : الإستجابة التكيفية (تلف العكسي) والغير عكسي للخلية

- وعالية فحدة ومعدل الإصابة تتغير بشكل ملحوظ يعتمد على :
- أ - شدة التلف : فوجود نقص حاد خطير بالأكسجين يؤدي لإخماد الاستجابة التكيفية ويحدث فساد خلوى غير عكسي ( Irreversible degeneration ) كذلك فالانخفاض الطفيف ( ولفترة قصيرة ) بإمداد بالأكسجين فإن الخلية تكيف نفسها بالحد من التلف بتكيف التمثيل الخلوى فتعوض النقص فى تكوين الأدينوسين ترى فوسفات الهوائى بزيادة النشاط الجليكولى وزيادة تكوين الأدينوسين ترى فوسفات اللاهوائى .
- ب- طول فترة التعريض والتلف : فعند حدوث انخفاض خفيف ولكن مزمى فى الإمداد بالأكسجين يؤدي فى النهاية لتلف غير عكسي بالخلية .
- ج- نوع الخلية : فالخلايا ذات الإحتياجات الأكسجينية العالية ( الإحتياج العالى للطاقة ) تنهار بشكل أسرع فى حالة الاسكيميا ( انخفاض فى الإمداد بالأكسجين لنقص تتدفق الدم ربما لضعف وظائف القلب نتيجة انخفاض ضغط الدم باستخدام المواد الموسعة أو القابضة للشرايين ) يحدث تلف غير عكسي خلال دقائق بالخلايا العصبية وبعد ١٥ - ٢٠ دقيقة بالخلايا العضلية القلبية وبعد ١ - ٢ ساعة بخلايا طلائية الإتييب القريب بنفرونات الكلية .
- د- حالة التمثيل بالخلية وقت الإصابة

#### لحظة موت الخلية (Moment of cell death)

يصعب التحديد بالضبط للحظة موت الخلية وذلك لصعوبة تحليل العمليات الجزيئية والمتضمنة فى إصابة الخلية والتي لا يمكن دراستها بشكل منفصل وهو ما يعنى صعوبة تعريف وتحديد أى من التغيرات هى الحرجة والمؤدية لموت الخلية .

فمثل الاستجابة التكيفية للإصابة الأولية عادة ما يؤثر على كل العمليات الخاصة بالتمثيل الخلوى كزيادة نشاط الجليكلة لنقص الأكسجين و الذى لا يفى باحتياجات الخلية من الطاقة وهنا تثبط العمليات المتعمدة على الطاقة مثل عمليات تخليق البروتين وتمثيل الفوسفوليبيدات وعمليات الانتقال الغشائية كالإتزان الأيونى بها .

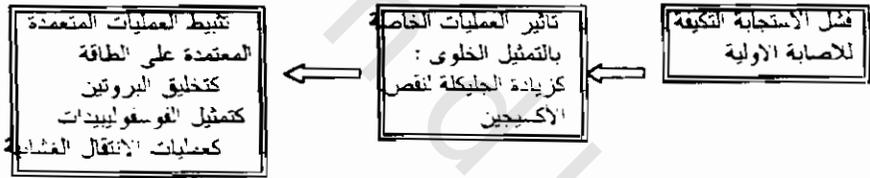
ويتبع موت الخلية عدة تغيرات حتى طور الموت الموضعي ( التتركز ) وعموما فأطوار عمليات التلف الخلوى ( degeneration ) عقب الإصابة وهى :

أ- التطور المبني (Initiation phase) : وهو طور التغيير في البيئة الخلوية والمحدد لإستجابة الخلية للإصابة كالنقص في مستويات الأدينوسين تترى فوسفات لنقص الامداد بالأكسجين .

ب- الطور العكسي (Reversible phase) : أو طور تعابير الإتران (Altered homeostases) والذي يشمل الاستجابات التمثيلية العكسية عادة بالخلية والتي ربما تصاحب بتغيرات مورفولوجية كالاستجابة لإنتخفاض مستويات الأدينوسين تترى فوسفات المؤدية لزيادة النشاط الجليكولي.

ج- الطور غير العكسي (Irreversible phase) : وهو طور لحظة قبل وبعد الموت حيث تكون التغييرات مدعمة بحدوث الموت بقوة كهبوط قصير بالنشاط الجليكولي وتثبيت كل العمليات المعتمدة على الطاقة المؤدية في النهاية لموت الخلية .

د- طور الموت : التركز (Necrotic phase) : ويشمل هذا الطور التغييرات المميزة للتلف الخلوي بالخلية الميتة ، شكل رقم (١٣-٣) وهنا يجب النظر أولاً لبعض تقنيات دراسة التغييرات قبل مناقشة التغييرات الممكن حدوثها بالنسيج المصاب :



شكل رقم (١٣-٣) : العوامل المؤدية لموت الخلية

### السمات المورفولوجية للخلية المصابة:

حيث يستخدم الميكروسكوب الضوئي للتقييم الروتيني للتغيرات النسيجية ليعطى إنطباع عن التغييرات التركيبية فيه وإذا لزم الأمر تستخدم تقنيات أخرى كالفلوروسنس وتقنية (Phase contrast microscopy) والميكروسكوب الإلكتروني للحصول على معلومات أكثر تفصيلاً على المستوى التحت خلوي . ويتضمن التقييم صبغ القطاعات بالهيماتوكسولين والأيوسين (HE stained sections) و المتكونة من :

• هيماتوكسولين أمفوتيري (Amphoteric hematoxyline) والذي يتفاعل كقاعدة ويرتبط بالمكونات الحامضية (الأنيونية) بالخلية مثل حمض الديزوكسي نيوكلريك (DNA) مثل حمض الريبو نيوكلريك (RNA) حمض الريبو نيوكلريك السيتوبلازمي بالخليا النشطة .

• الأيوسين الأنوني (Anionic eosin) والذي يتفاعل كحمض ويرتبط بالمكونات القاعدية (الكاتيونية) بالخلية كالمجاميع القاعدية للبروتين السيتوبلازمي

وعلى فعد الصبغ يظهر لونين : النواة الزرقاء والسيتوبلازم الأحمر أو البنمى (Pink) . الأيوسينية الزائدة (Increased eosinophilia) حيث تصلح عمليات انحلال الغشاء تغيرات في ارتباط هذه الصبغات فتؤدي لزيادة الارتباط مع الأيوسين فتزداد كثافة اللون الأحمر بالسيتوبلازم . وزيادة الأيوسينية تنتج من :

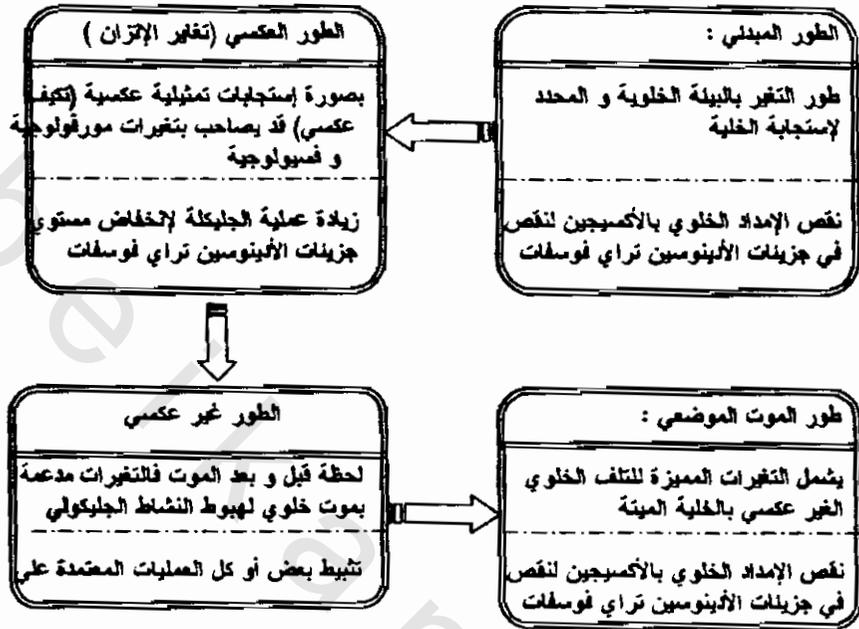
• نقص في كمية حمض الريبونيوكلريك وهو ما يعنى نقص في القابلية لصبغ الإندوبلازم الشبكي حيث أنه بنقص معدل ارتباط الهيماتوكسولين مع السيتوبلازم يزداد ويسود ارتباط الأيوسين ( اللون البمى )

• تسوية البروتينات مما يؤدي لزيادة المواقع المرتبطة بالأيوسين .  
وعند الفحص الميكروسكوبى الضوئى للتقييم تكون السمات الخلية التالية هامة :

• تعريف نوع الخلية التى اصيبت : خلايا ميثينشمية (Mesenchyma) أو بارانشمية (Parenchyma) : والمسئولة عن الوظائف المتخصصة النوعية كإنباض العضلات بالخلايا العضلية وتخليق بروتين الدم كالألبومين بالخلايا الكبدية .

• تعريف شدة إصابة الخلية (Cell injury severity) : بتعريف حالة الخلية المصابة من حيث حجمها وصبغ السيتوبلازم وإحتمالية وجود تراكم أو تجمع بها وحالة النواة .

• تعريف التغيرات فى ترتيب الخلايا بالنسيج (Arrangement changes) : من حيث عدم انتظام ترتيب الخلايا فى النسيج والتي قد تكون دليل واضح على حدوث ضرر فى الماضى أو مستمر فى الحاضر فالتغيرات الملاحظة بالميكروسكوب تعكس طور تغير وضع الإتزان وطور الموت الموضعي ( التركز ) والتغيرات التابعة له .



شكل رقم (١٣-٤): التغيرات الخلوية (عمليات الفساد أو التلف الخلوي) حتى طور الموت المرضي: التكرز

## ٢- السمات المورفولوجية لإضطراب الإتران

(Morphological aspects of Disturbed cellular Homeostasis)

يمكن ملاحظة التغيرات التركيبية العكسية في الطور العكسي (تغير الإتران) ومسبباته كاضطراب في البيئة الدقيقة للخلية أو التداخل المباشر للمادة السامة مع الوظائف الخلوية أو المتخصصة منها والاستجابات التكيفية للاضطرابات الحادثة بكل الوظائف الخلوية أو المتخصصة منها .

١-٢ التغيرات في المستوى السيتوبلازمي لممثلات الخلية :

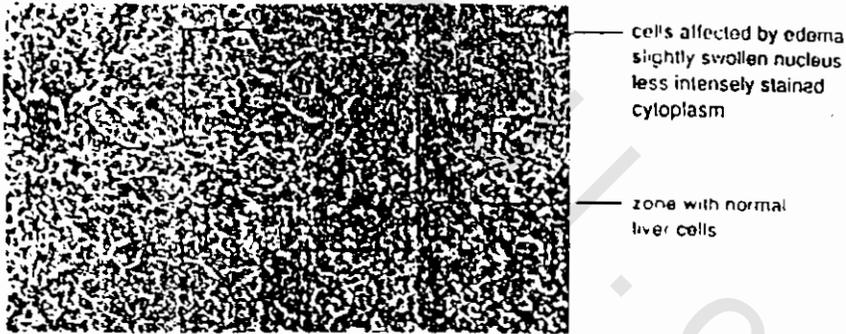
تحدث التغيرات التراكمية سواء أكانت زيادة أو نقص في المستوى السيتوبلازمي لمثبات الخلية مثل الدهن والجليكوجين أو البروتين كنتيجة



وعلى تعتمد لحد كبير المحافظة على التوازن الأيوني والمحتوى المائى المصاحب له بالخلية على سلامة غشاء الخلية وأنظمة حمل (نقل) الصوديوم والبوتاسيوم وأيضا على الإمداد الخلوى بالطاقة .

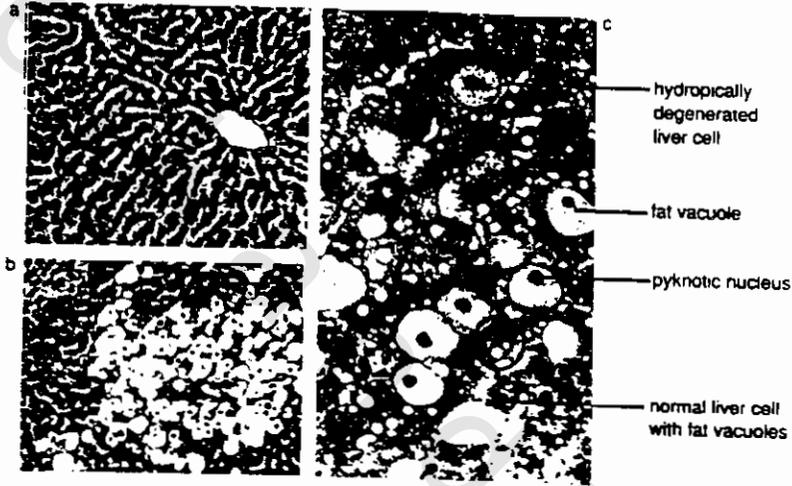
فإذا حدث اضطراب لإتزان الصوديوم - بوتاسيوم وزاد معدل دخول الصوديوم يصاحبه زيادة دخول الماء للخلية فتنتفح (استسقاء جلوى : أديما Edema) وهو ما يحدث مع العديد من حالات التسمم الأولية أو الثانوية والمخرية للغشاء أو المثبطة لوظيفة مضخة الصوديوم-بوتاسيوم ولو لحظيا للتدخل المباشر للمادة السامة معها (كمادة Quabain) أو لتدخل غير مباشر واضطراب فى تمثيل الطاقة بالخلية أو لإتخفاض نشاط المضخة لنقص إنتاج الطاقة فى حالة الإمداد بالأكسجين (هيوكسيا) .

وهنا تقل درجة صبغ السيئوبلازم الذى عادة ما يكون رغوى (Foamy) لحدوث إنتفاخ فى التراكيب الخلوية كالميتوكوندريا والإندوبلازم الشبكي بزيادة المحتوى المائى لهم ، شكل رقم (٧-١٣)



شكل رقم (٧-١٣) إستسقاء خلوى بخلايا الكبد لزيادة المحتوى المائى حيث الصبغ المكثف للسيئوبلازم والنواه أقل كثافة فى اللون

وإذا لم يحكم الاضطراب في الإتزان المائي في الوقت المناسب أو يكون غير كافي فإن الطور العكسي للاستسقاء يتحول للطور الغير عكسي ويعرف بالفساد المائي أو البالوني (Hydropic degeneration : Balloning) والمميز نسيجيا بزيادة الإنتفاخ الخلوي مع عدد من الحويصلات (Vacuoles) الشفافة الواضحة ، شكل رقم ( ٨-١٣ )



شكل رقم ( ٨-١٣ ) الفساد المائي ( البالوني ) بخلايا الكبد :

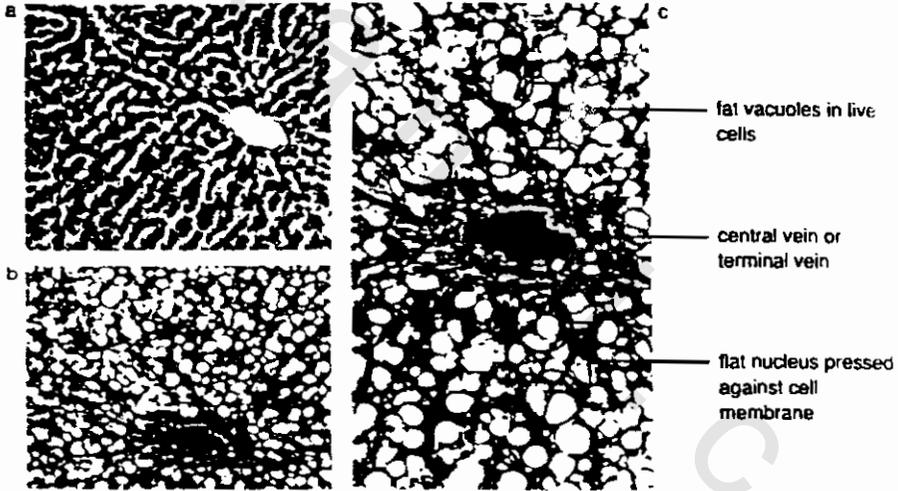
أ- قطاع بدون معاملة لنسيج كبدى يظهر فيه الوريد المركزى  
ب- قطاع ذو خلايا كبدية متضخمة (enlarged) وفساد مائي خلوي وأنوية

مكثفة (Karyopyknosis)

ج- تكبير عالى يظهر الفساد المائي والمظهر الرغوى بالسيتوبلازم الراجع  
لزيادة المحتوى المائي بالخلية حيث تحتوى الخلايا على قطرات صغيرة  
مستديرة شفافة وتظهر لأنوية حادة الزوايا بالخلايا المنتهمة الكبيرة  
(Macro phages) خاصة خلايا (Kupffer)

## ٢-١-٢- تراكم الدهن (Fat accumulation) :

يعد تراكم الدهن تغير شائع عقب إصابة الخلية ولكن عادة ما تميل الأنسجة المتضمنة تمثل الدهون كأنسجة الكبد والعضلات الهيكلية والقلبية وطلائية أنابيب الكلى لتراكم الدهن كذلك الظروف الفسيولوجية كالتغذية على أغذية عالية الدهن تؤدي أيضا بدورها لتراكم الدهن حيث يوجد بصورة حويصلات كبيرة دائرية شفافة يتوقف مظهرها على الصفات الكيميائية للدهن في البيئة المائية ، شكل رقم (٩-١٣) حيث ينشأ شكلها الصناعي هذا نتيجة معاملة الأنسجة أثناء عمل القطاعات النسيجية و إستخلاص محتواها الدهني بالمذيبات المستخدمة أثناء عمليات تجهيز القطاع فتظهر فارغة . وفي الحالات المتقدمة لتراكم الدهن تكبر أكثر الحويصلات وتضغط على التركيبات الخلوية الداخلية بما فيها النواة لمواجهة الغشاء الخلوي في حين تعطي الحويصلات الصغيرة للدهن المظهر الغروي

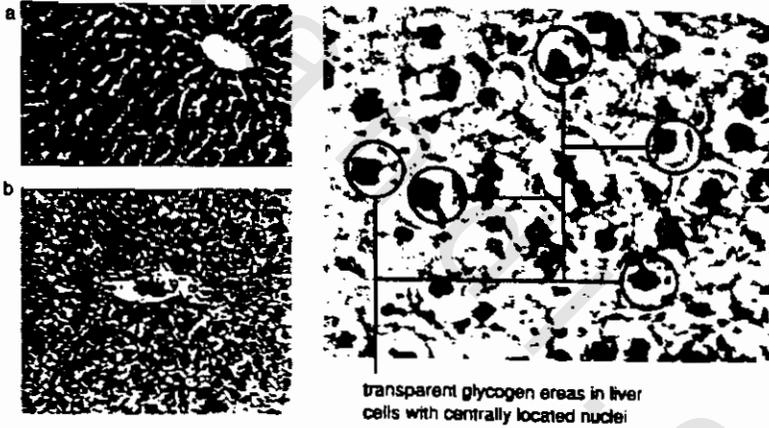


## شكل رقم (٩-١٣) تراكم الدهن (Steatosis) بالخلايا الكبدية

- أ- خلايا أنسجة الكبد ويظهر بها الوريد المركزي ( كونترول
- ب- خلايا أنسجة الكبد ويظهر بها الدهن بحويصلات دائرية شفافة
- ج- خلايا أنسجة الكبد مكبرة وتظهر الحويصلات مكبرة والنواة بها انحراف جانبي ( نتيجة الضغط المتولد عن زيادة الدهن ) لجانب الغشاء

## ٢-١-٣- الجليكوجين (Glycogen):

تلعب التغيرات سواء الزيادة أو النقص فى محتوى الجليكوجين بالأنسجة خاصة الأعضاء المخلفة للجليكوجين أو تخزينه أو استخدامه كمصدر للطاقة (الكبد والعضلات القلبية والهيكلية) دورا خاصا والتي ربما تنشأ عن حالات التسمم أو النقص الوراثى لإحدى الإنزيمات المحللة أو تحت الظروف الفسيولوجية الطبيعية . فيعتبر نقص جلوكوز - ٦ - فوسفات (مرض فون جركى : Von gierke) مثل جيد ومعروف للتراكم المكثف للجليكوجين بعوامل وراثية . وهذا النقص يظهر متكررا عند نقص الإمداد بالأكسجين (هيبوكسيا - إسكيميا) أو لعدم إمكانية استخدام الأكسجين الواصل لتخزين نتيجة حدوث تخريب بالميتوكوندريا نتيجة التسمم بالسايانيد والكحولات . وهنا وكمسار للخلية للتكيف يتحول التنفس الهوائى إلى تنفس لا هوائى يزيد تحلل الجليكوجين بدورة الجليكلية وتظهر الخلايا متراكم بها الجليكوجين بشكل رغوى متواصل ، شكل رقم (١٠-١٣)



transparent glycogen areas in liver cells with centrally located nuclei

### شكل رقم (١٠-١٣) تركز الجليكوجين بالخلايا الكبدية

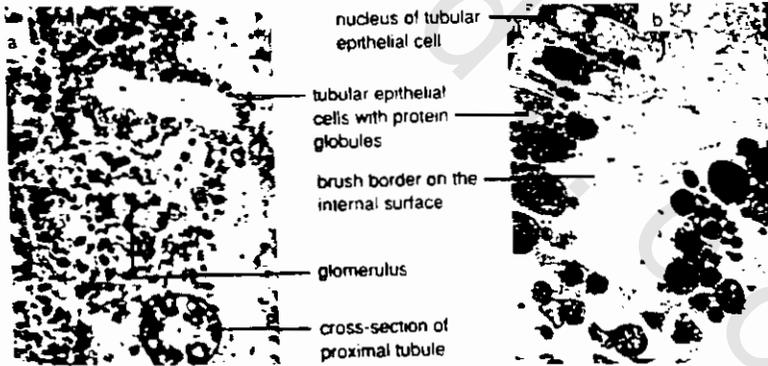
- أ- قطاع عرضي بالأنسجة الكبدية الغير معاملة ويظهر الوريد المركزى
- ب- قطاع عرضي بالأنسجة الكبدية المعاملة حيث يظهر الجليكوجين كمساحات شفافة حول النواة المركزية
- ج- تكبير لقطاع عرضي بالأنسجة الكبدية حيث التركيب الغير منتظم لمساحات الجليكوجين المتبلور

والمظهر الشفاف لحويصلات الجليكوجين تنتج عن كونه بللورات غير منتظمة الشكل ذائبة بالماء وخلال تجهيز القطاع ينزع الماء ولتميز السيتوبلازم الرغوي المتراكم به الجليكوجين عن إستسقاء الخلية تستخدم تقنية صبغ للكربوهيدرات (Periodic Acid - Schiff : PAS) فيصبغ الجليكوجين باللون الأحمر/بنفسجي .

#### ٢-١-٤- تراكم البروتين ( Protein accumulation ) :

يعد تراكم البروتين في النسيج الطلائى للإنبيب القريب بالكلية نتيجة زيادة مستوى البروتين بالكبيبات المرشحة بنفرونات الكلية حيث يتم إعادة امتصاص البروتين في طلائية الأنابيب القريبة لتحجيم فقد البروتين خلال البول . فإذا كانت هناك زيادة في الإمداد بالبروتين بحيث تصبح سعة إعادة امتصاصه مشبعة وغير كافية لمجابهة تراكمه فإنه يظهر هستولوجيا بزيادة عدد الكريات المحبة لصبغة الأيوسين كما بالشكل رقم (١١-١٣) .

ويوجد البروتين في شكل حبيبات وهو ما يرجع لمظهر قطرات الهالين (Hyaline) المتخللة حيث يحدث هذا التراكم للتحلل الحاد للهيم (Hemolyseis) نتيجة التسمم بالعناصر الثقيلة فطالما يتمكن الهيموجلوبين من المرور والرشح من أغشية الكبيبات (٤٥ أنجستروم) فيصبح موجود برشح الكبيبات وقد يمكن إعادة امتصاصه مرة أخرى بطلائية الأنابيب القريبة .



شكل رقم (١١-١٣): تراكم البروتينات في طلائية الأنابيب القريبة بالنفرونات  
أ- قطاع عرض بالأنابيب بقشرة الكلية حيث تمتلئ الخلايا الطلائية بالبروتين  
بلون أحمر ( محب لأيوسين ) ب- قطاع مكبر (٢٠٠) بالأنابيب والكبيبات

## ٢-٢- التراكم الخلوى للصبغات (Intracellular Pigments Accumulation):

فى الدراسات التوكسيكولوجية تلاحظ التراكمات السيٲوبلازمية للمواد الذاتية أو المحببة ذات لون (صبغات) بروتينية (كالميلانين والمحددة للون الجلد والشعر) وليبيدية أو هيموجلوبينية.

### ٢-٢-١- صبغات خارجية المنشأ (Exogenous pigments):

وهى صبغات ناشئة عن البيئة الخارجية فأخذ جسيمات الكربون بالخلايا الكبيرة الملتمة بالحوصلات الهوائية ( Anthracosis ) يجعل الأنسجة أكثر إسمرارا . وتراكم وتكوين الصبغة يأخذ مكاته فى الليوسوم كترسبات حبيبية فى السيٲوبلازم وتراكمها ليس بالصرورى أن يكون خطرا أو ضارا بالخلية أما التراكم المكثف والممتد فقد يؤدى لفساد خلوى .

وتراكم جسيمات السيليكا ( سيلكوسس Silicosis ) وجسيمات الاسبستوس (Asbestosis) بالخلايا الكبيرة الملتمة بالحوصلات مثال لتراكم مواد خارجية المنشأ لكنها لا تغير لون الأنسجة ولا تتدرج تحت أقسام الصبغات .

### ٢-٢-٢- صبغات داخلية المنشأ Endogenous pigment:

وهى صبغات ناشئة داخليا من الكائن نفسه و تنتج من هدم محتويات الخلية العادية .

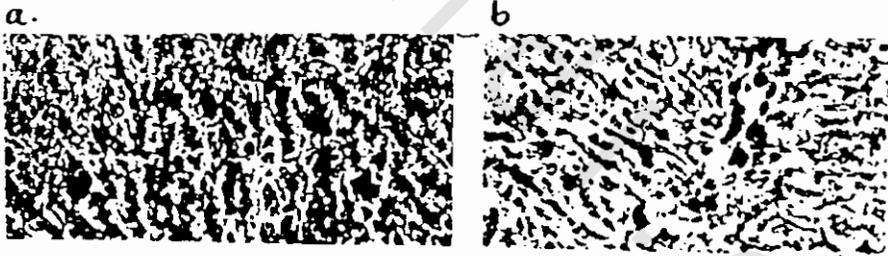
• صبغة الليوفوسين (Lipofusom) : صبغة دهنية و موجودة خصوصا فى الأنسجة النشطة والمتضمنه شقون حرة وسطية نتيجة عملية الأكسدة الفوقية لليبيدات (Lipid peroxidation) حيث تكون الأحماض الدهنية الغير مشبعة كفوسفوليبيدات الأغشية حساسة للغاية لهذه الشقوق . وتتكون فى الليوسوم ويظهر تراكمها كحبيبات مترسبة بالسيٲوبلازم . ويختلف تركيبها ولكن تتكون أساسا من نواتج انهيار الفوسفوليبيات المكثفة مع البروتينات ومحتويات أخرى خلوية كالكربوهيدرات لذا تصبغ باللون الذهبى أو الأصفر - بنى . وقد يعطى التغير فى طبيعة ومكان الرابطة الزوجية بالأحماض الدهنية الغير مشتقة صفات فلوروسنتية تقدر كميًا بالفلورسنس الميكروسكوبى . ويزداد ظهورها بزيادة العمر ( صبغة العمر Age pigment ) وهذا راجع لإنخفاض آلية الدفاع ضد التعرض المستمر للشقون الحرة بتقدم العمر وتسمى بالآلية المضادة للاكسدة (Actioxidative)



ويؤدي هدم اليهيموجلوبين في النظام الطلائى الشبكي ( RES ) في الحالات العادية غالباً إلى إنتاج نواتج إنهيار تحتوى على أيون الحديد الحر الخاص بجزئى الهيم وتسمى بالبيرويين ويتعرض القطاعات للضوء تظهر بلون أصفر / بنى يتحول إلى أخضر / بنى وبشكل محبب منتشر. والبيرويين المتكون يرتبط بالألبومين وينتقل مع الدم للكبد وهنا يصبح ذائب بإقترانه مع حمض الجليكورونيك ليسمح بإخراجه للمرارة .

ويوجد البيرويين بالكبد والذروة الدموية بمستويات عالية مرتبط أو غير مرتبط أو ربما تكون الصورة المرتبطة نتيجة الفعل المباشر للسموم أو لإصابة الكبد والتي تعيق سريان الصفراء وهنا تتلون الأنسجة باللون الأصفر خاصة بأنسجة الأغشية المخاطية وجدر الأوعية وبالأطفال حديثى الولادة لعدم إكتمال نضج وظائف الكبد .

اما الفريتين (Ferritin) فهو بروتين مرتبط بالحديد عديم اللون وذائب بالماء ويعمل كمخزن للحديد بالجسم في الظروف العادية فإذا كادت هناك زيادة في الأمداد بالحديد كحالات التحلل الشديد لليهيموجلوبين (Hemolysis) فإنه يخزن في صورة هيموسيدرين وتتكون الصبغة من تجمعات فيريتين غير ذائبة وذات لون أصفر - بنى وبصورة حبيبية في النظام الطلائى الشبكي وخلايا الكبد وطلائية الأنابيب القريبة بالكلى شكل رقم (١٣-١٣) .

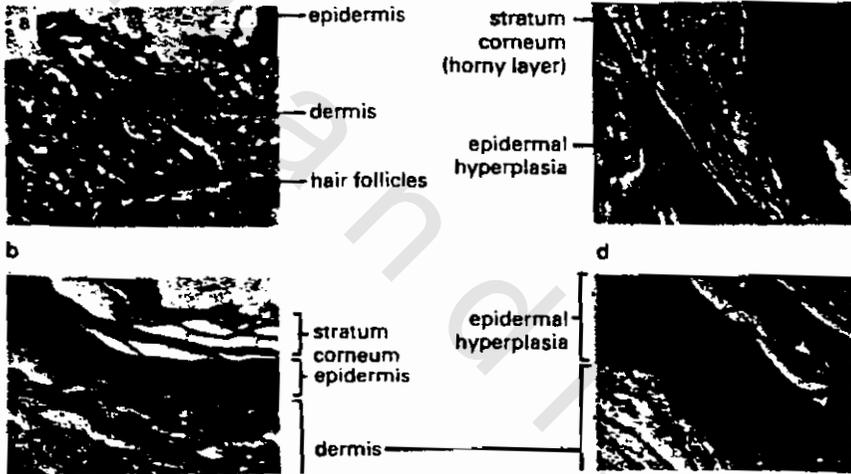


شكل رقم (١٣-١٣): تراكيم حبيبات الصبغة

أ- حيث تظهر حبيبات الصبغ البنية بخلايا الكبد وصبغة السيئوبلازم المتماثلة ب- وباستخدام الصبغة المتخصصة (Hemoglobin / hemosidrein) والتي يرى من خلالها وبوضوح حبيبات التلون في الخلايا الكبدية كذلك الصبغة المتماثلة وبكلامها يأخذ الهيموسيدرين اللون الأخضر / أزرق بينما تأخذ كرات الدم اللون الأحمر

## ٢-٣- فرط الاستسماخ : هيبريلاسيا (Hyperplasia) :

وهي الزيادة المحكومة بعدد الخلايا والمؤدية لزيادة حجم ووزن نسيج ما وتحدث كاستجابة لمنبه فسيولوجي أو سام فهذه الخلايا ما زالت لها المقدرة على الإنقسام كالنسيج الطلائى (الأتاييب الكلوية والحويصلات الرئوية والأمعاء الدقيقة والبشرة) وكرات الدم (الخلايا الليمفية) وخلايا الثيرويد وأنسجة العظم ولا تحدث بأنسجة المخ أو العضلات المخططة والتي لم تعد نشطة في الأنقسام . وشكل آخر لفرط الإستسماخ هي الاستجابة الموضعية بالجلد عقب التلامس ببعض الكيماويات مثل البيفينولات عديد الكلور والديوكسينات (TCDD) والداى بنزوفوران (TCDF) حيث تحدث زيادة كبيرة في الطلائية المخططة الكيرياتينية بالبشرة لتكاثر الخلايا القاعدية وتكثفها إلى خلايا منتجة للكيراتين وتعرف بفرط الكيراتينية (Hyper Keratosis) كالطبقة المحببة بالجلد وبالتعبية تموت القرنية ، شكل رقم (١٣-١٤)



شكل رقم (١٣-١٤) : فرط الإستسماخ (هيبريلاسيا) بالبشرة.

- أ- قطاع غير معامل لجلد الأرنب مظهرا البشرة والاممة وحويصلات الشعر
- ب- التكبير (٥٠٠) يوضح أنوية الخلايا للطبقة القاعدية والمنقسمة باستمرار حيث تتكشف الخلايا الجديدة المتكونة معطية الكيراتين ثم تموت
- ج- الجلد المتلامس مع (PCBs) وظهور الهيبريلاسيا بالبشرة فزيادة النشاط الإنقسامى للخلايا القاعدية يزيد عدد الخلايا والكيرياتينية بكل الطبقات
- د- تكبير (٥٠٠) يوضح سمك البشرة وعمليات التكشف للخلايا القاعدية لخلايا مفلطحة تتبع بالكيراتين

و فرط الاستسناخ لطبقة البشرة تتميز مورفولوجيا بسمك طبقات الخلايا المختلفة خاصة طبقة الكيرماتين ومورفولوجيا بالعين المجرة يرى الجلدية مناطق سمكية حرشفية ، فاذا كان تكاثر البشرة مصحوب بتفاعلات النهائية فان الخلل يعرف بالكورانس (Chlorance) .

## ٢-٤- التضخم الزائد (Hypertrophy):

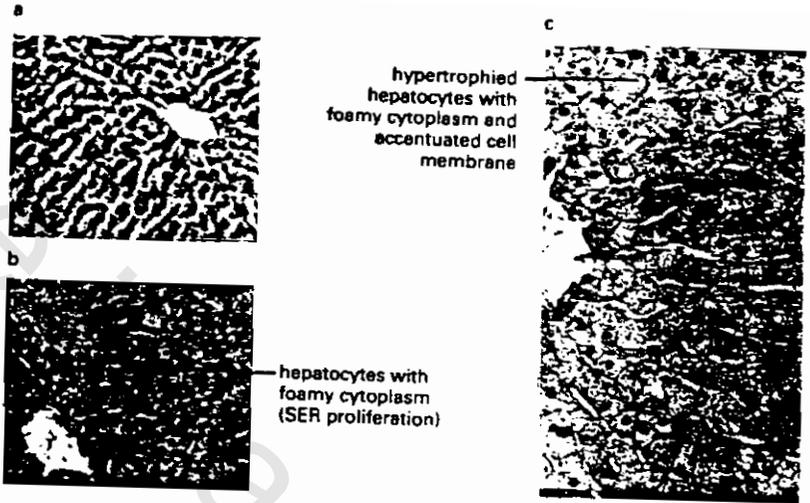
ويتميز بزيادة في حجم ووزن النسيج أو العضو ولكن لا يشبه فرط الاستسناخ حيث ترجع الزيادة في حجم الخلايا الفردية حيث الزيادة في السيتوبلازم والتراكيب السيتوبلازمية كأستجابة تكيفية كمبادرة تحت الظروف الفسيولوجية والتسمم .

وربما يكون لها تتابعات في حالات معينة كتضخم عضلات القلب كنوع من التكيف الفسيولوجي للرياضيين (Topathletes) أو ترجع للنقص الطفيف المزمن لضغط الأكسجين في الدم والناجم عن المواد السامة .

ويظهر التضخم وبشكل خاص في الكبد لإنهيار سمية المركبات السامة بواسطته نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والمتمثل في السيتوكروم ب-٤٥٠ (Cyt.P.450) الواقع بالشبكة الإندوبلازمية الناعمة (SER) .

وإعتقادا على فترة التعريض وجرعة المادة السامة فإن هذا النظام الإنزيمي ربما يتم حثه وينتج في تكاثر الشبكة الإندوبلازمية الناعمة فإذا كلن التعريض مزمن فإن تكاثر الإندوبلازم الشبكي الناعم يؤدي لتضخم بخلايا الكبد وهذه الزيادة تعطى للسيتوبلازم المظهر الرغوي (Foamy cytoplasm) .

أما في حالة الحث المزمن حيث تصبح أغشية الخلايا أكثر وضوحا مع وجود تركيبات سيتوبلازمية تضغط على غشاء الخلية فتجعله أقل سمكا ،  
شكل رقم (١٣-١٥)



شكل رقم (١٣-١٥): تضخم خلايا الكبد لزيادة التكاثف في الشبكة الإندوبلازمية الناعمة

أ- قطاع لأسجة الكبد حيث الوريد المركزي (تكبير ٢٥٠)

ب- التعرض المزمّن لمركبات سامة والممثلة بالميتوبلازم ب-٤٥٠ مما يؤدي لزيادة التكاثف في الشبكة الإندوبلازمية الناعمة بجانب الزيادة في حجم الخلية تظهر رقة الأغشية بوضوح

ج- يظهر التكبير (٥٠٠) رقة أغشية الخلايا والمظهر الرغوي للميتوبلازم نتيجة تكاثف الشبكة الإندوبلازمية الناعمة ومساعدة الميتوكروم ب-٤٥٠

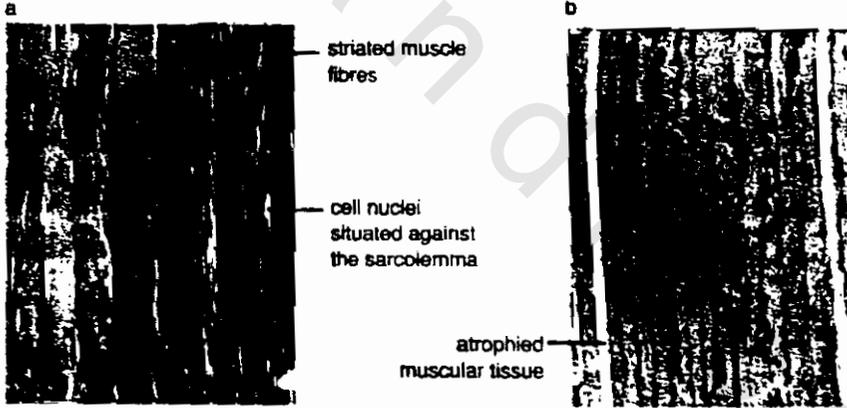
## ٢-٥- الضمور (Atrophy):

وهو النقص في الحجم والوزن لنسيج أو عضو بسبب النقص في كمية السيتوبلازم الكلية وهو إما :

### ٢-٥-١- الضمور البسيط (Simple atrophy):

وربما يرجع لإتكماش (Shrinkage) الخلايا الفردية حيث التحول الطبيعي للتركيبات السيتوبلازمية عادة لا يعوض بتكوين تركيبات جديدة وهو ما يؤدي لفقد في الوظائف المتخصصة

بينما الوظائف العامة تبقى كما هي كظاهرة نقص الأوكسجين (هيبوكسيا) والناجمة عن إنخفاض أخذ الطعام فيقل النشاط الراجع للحمول وعدم الحركة وهنا يصاحب حالة كسر العظام أو الخلل الهرموني أو الشد العصبي وهو في النهاية ما يعزى إليه ضمور العضلات ، شكل رقم (١٣-١٦) :



### شكل رقم (١٣-١٦) : الضمور العضلي

أ-قطع طولى لعضلة مخططة حيث يظهر بالساركوبلازم أساسا الألياف المنقبضة وأنوية الخلايا متمركزة في مواجهة الغشاء العضلي  
ب-النسيج العضلي الضامر (نقص في حجم الخلية)

## ٢-٥-٢- الضمور العددي (Numerical atrophy):

وربما يرجع لنقص في عدد الخلايا ويحدث بالأنسجة التي يكون بها خلل في الإتزان بين معدل تكوين الخلايا ومعدل الفقد في التكشف الخلوى والمستهلكة بإستمرار في تكوين الخلايا الجديدة من الخلايا الأساسية ( القاعدية ) والخلايا المنعمدة أو المدفونة (Crypt) والخلايا الليمفية الخدعية .

## ٢-٥-٣- الضمور الثيموسى (Thymic atrophy):

وهو صورة من الضمور العددي والناجم عن العوامل الفسيولوجية والمواد السامة . فالثيمس (Thymus) عضو ليمفاوى أولى والذي فيه خلايا الجذع تنشأ أصلا من نخاع العظم وتتكاثر وتتكشف لخلايا مناعية من النوع ت (T-cells) . وحدث الضمور العددي المعتمد على السن ( بداية البلوغ ) يكون بسبب الإنخفاض في إمداد الخلايا الجذعية والسموم ( Organotin ) فتحدث خلل في الإتزان بين الإمداد والفقد في خلايا الثيموس بالتداخل مع عملية تكاثر خلايا الجذع في البيئة المحيطة بالثيمس .

## ٢-٦- التحول الورمى (Neoplastic transformation):

يعد هذا التحول مظهر متخصص (Specific manifestation) لخلل الإتزان وأهم صفاته المميزة عملية تكاثر الخلايا الناتجة الغير متحكم فيها وتكوين الورم فالخلايا الورمية عادة لا تطيع القواعد المعمول بها في خلايا الأنسجة العادية .

وبالإضافة للنمو الغير متحكم فيه يحدث بعض التكشف في خلايا الورم والتي ربما تتضمن تغيرات مورفولوجية كتكوين الخلايا الغير عادية والتكوينات النسيجية كذلك التغيرات الوظيفية التمثيلية أو الهرمونية .

### ٣- السمات المورفولوجية لطور التكرار الخلوي :

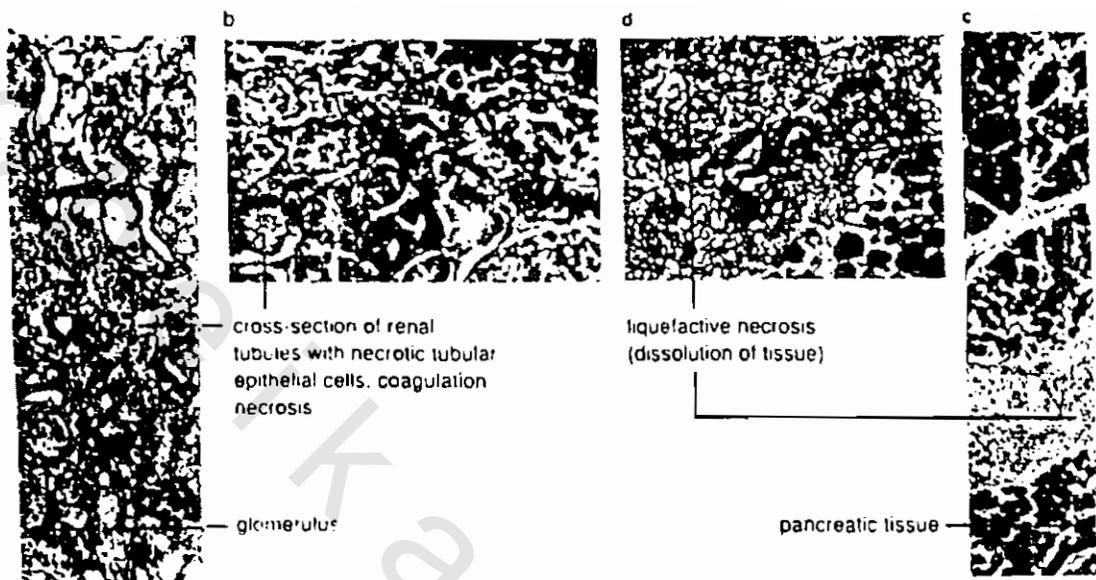
يتميز طور الموت الموضعي الخلوي : التركز الخلوي بتكسير مكونات الخلايا عقب الموت وفي هذه الحالة فإن العمليات الكيميائية للتحلل الذاتى ( Autolysis ) والتحلل الخارجى ( Heterolysis ) تلعب دورها الهام .

ويكون التحلل الذاتى بتكسير الجزيئات الكبيرة بالمكونات الليسوسومية الإنزيمية للخلية نفسها فبعد تحلل الأغشية الليسوسومية توجد الإنزيمات المحللة للبروتين ( Proteolytic ) والمحللة مائياً ( Hydrolytic ) بصورة حرة فى الميتوبلازم حيث تكون الظروف الموضعية مناسبة كإنخفاض أس تركيز أيون الهيدروجين لتكسير مكونات الخلية .

أما التحلل الخارجى حيث يرشح النسيج الميت بسرعة بالخلايا الملتهممة خاصة كرات الدم البيضاء المحللة للأنسجة الميتة ( neurotrophic polymorphonuclear leukocytes ) ويسرع إنهيار النسيج الميت بالإنزيمات الليسوسومية لهذه الخلايا .

أما التَشْوِه ( Denaturation ) فيتميز بتجميع سريع ( Flocculation ) للمكونات الخلوية راجع للظروف الموضعية وبالتبعية فليست الكثير من الجزيئات الكبيرة تتكسر لأجزاء صغيرة وكإمتداد لعمليات التحليل الذاتى والتشوه التى تختلف باختلاف الأنسجة فإن هناك أنواع عديدة من الموت الموضعي : التركز وأهم نوع منها هو التركز التجلطى ( Coagulative ) والتركز الذوبانى ( Liquefactive ) كما بالشكل رقم ( ١٣-١٧ ) .

والظروف التى تؤثر على الإتران بين التحلل الذاتى والتشوه تتضمن نوع النسيج سواء قليل أو عديد الليسوسومات وكذلك الظروف الموضعية مثل معدل النضح ( perfusion ) والمحتوى الرطوبى للأنسجة .

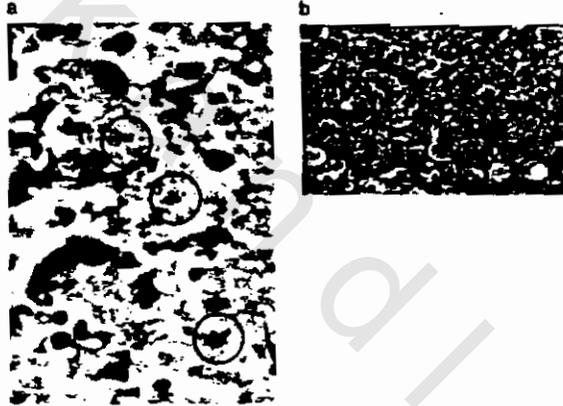


### شكل رقم (١٣-١٧) : الموت الموضعي التجلطي و الزوباني

- أ- موت موضعي ( تنكز ) تجلطي في الخلايا الطلاية الإيوسينية حيث تظهر الخلايا الطلاية في الإنبليات القريبة متنكرزة وذلك لإختلاف لونها (محبّة للأحماض ( eosinophilic )
- ب- يوضح تكبير القطاع بأن الحدود الخارجية للخلايا الطلاية الميتة مازالت واضحة الروية بينما أنوية الخلايا متحللة تماما وهذا النوع من الموت سمي بالموت التجلطي ( Coagulative necrosis )
- ج- قطاع أنسجة البنكرياس يوضح التركيبات الأسنية ( acinar ) التالية لمساحات متنكرزة أو متية تماما وهذا التكبير يوضح أن الانسجة ذابت تماما وفقدت تركيبها كليه والمكونات النسيجية الداخلية يمكن تمييزها كالتركيبات الصفاتحية ( lamellar )

## الموت الموضعي المتجلط (Coagulative necrosis):

وكقاعدة يتميز الموت المتجلط بتشوه سريع حيث مكونات الخلية لا تتكسر بأكملها ومن الناحية المورفولوجية حدود الخلايا وتركيبات الأنسجة مازال يمكن تحديدها وتميزها والسيتوبلازم المصبوغ (eosinophilic) ولربما كنتيجة محتملة لإتخفاض أس تركيز أيون الهيدروجين فإن إنزيمات حمض الديزوكسي نيوكليك والريبونيوكليك (DNA-ase & RNA ase) والتي تقوم بهدم حمض الديزوكسي نيوكليك والريبونيوكليك تكون نشطة وعليه تكون التغيرات النووية واضحة الرؤيا ميكروسكوبيا ، كما بالشكل رقم ( ١٣-١٨ ) .



شكل رقم (١٣-١٨): عمليتي نقتيت النواة (Karyorrhexis) وتحللها (Karyolysis)

- أ- في بعض التكرز للخلايا الكبدية فإن أنوية (Pyknotic) تنكسر لأجزاء وتسمى بنقتيت النواة (karyorrhexis) .
- ب- في هذه الخلايا المتكترزه (الميتة) سحقت الأجزاء المتكسرة للنواة فلا يمكن رؤيتها وهو ما يسمى بتحلل النواة (Karyolysis) .

أما أنوية (pyknotic) فتتكسر لأجزاء بالإنزيمات أو تكون مسحوقة كلية (disintegrated) ولا يطول رؤيتها وهذه العمليات ترجع إلى عملية تفتت النواه (Karyorrhexis) وتحللها (Karyolysis) على الترتيب

أما التركيبات النووية التي ما زالت مرئية فهي تابعة للخلايا الملتهمة الكبيرة (Macrophages) .

الموت الموضعي الذوباني : ( Liquefactive necrosis ) :

حيث يكون النسيج المتأثر مسحوق ويرجع ذلك لسيادة عمليات التحلل الذاتي والتحلل الخارجى فإذا كانت الإنزيمات الليسوسومية من الخلايا الملتهمة قد تضمنها عمليات التكسير ويظهر هنا النسيج موفولوجيا بلون باهت (pale) بينما الحدود الخارجية للخلية والتركيبات النسيجية لا يدوم تميزها

- ٤- الإعتبارات المورفولوجية للإستجابة للموت الموضعي ( التتركز )  
 تتضمن الإستجابة للموت الموضعي ( التتركز ) العمليات التالية :  
 ٤-١- تغيرات في الأنسجة المتكرزة  
 ٤-٢- إزالة للأنسجة المتكرزة  
 ٤-٣- تفاعلات إصلاح للأنسجة

ويعد نقص التغذية بالكالسيوم ( Dystrophic calcification ) أحد مظاهر التغيرات المرئية التي تحدث مع التتركز للأنسجة حيث تترسب أملاح الكالسيوم .

ولم تفهم العوامل التي تتضمنها هذه العمليات جيدا حيث تظهر زيادة الترسب من أملاح الكالسيوم في الأنسجة المتكرزة في القطاعات المصبوغة (HE) كحبيبات دقيقة من مواد قاعدية .

وإزالة المادة المؤدية للتتركز ( المنكرزة ) يحفز بتنشيط نظام الخلايا الأكلة الطلائية الشبكية ( Reticulo - endothelial phagocytic system ) أو بواسطة عدم ترشح أو فلترة الخلايا المحببة ( granulocytes ) أو الخلايا الليمفية ( Lymphocytes ) .

وإنتشار نواتج تكسير الخلايا بالمنطقة المحيطة المتكرزة مباشرة يلعب دورا هاما في جذب الخلايا التي تتضمنها منطقة العمليات لتتطيفها . وبعد الإزالة للمادة المتكرزة تبذل المحاولات لتعويض الفقد في هذه الخلايا بتفاعلات الإصلاح والتي تتفاوت تبعا للنسيج المتتركز أو لتفاعلات الإصلاح أو التعويض ( restitution ) وفيه تعود الأنسجة المخربة والنالفة إلى حالتها الأصلية وهذا محتمل إذا كانت شبكة الطبقة المتوسطة ( Mesenchymal network ) سليمة لم تمس فهذه الطبقة قادرة على الإنقسام وهو ما يوضحه الجدول التالي رقم ( ١٣-١ ) فالجوات ( gaps ) يمكن إعادة ملئها بالخلايا البرانشيمية ( parenchymal cells ) .

وبمجرد تخريب شبكة الطبقة المتوسطة فإن عملية التعويض تكون بعيدة الإحتمال وهنا تأخذ عملية التليف ( fibroses ) مكانها كصيانة ويحل نسيج ضام

محل النسيج الأصلي المخرب ويتكون ما يعرف بالندبة (Scar) وهذا النوع من الصيانة (التليف) يميز الخلايا ذات التمرير أو التطور العالي والتي فقدت مقدرتها على الإقسام كما بالجنول وهناك شكل خاص من الصيانة وهو إعادة التوليد (Regeneration) وفيه يتكون نسيج وظيفي جديد من الخلايا المتوسطة والبرانشيمية وهو ما يحدث عند صيانة أنسجة الكبد وتحت ظروف خاصة .

جدول رقم (١٣-١) : أمثلة لمقدرة إعادة التجديد (regenerative) للأنسجة وأعضاء مختلفة :

قدرة غير محدودة أو غير قلادة	قدرة غير محدودة أو متوسطة
الهيكل العظمي و العضلات القلبية والعضلات الناعمة	الحد والأعضاء والقناة البول تناسلية
برانشيمية الرئة	خلايا نخاع العظم الجذعية كخلايا الحمراء والبيضاء
الكبيبات البولية	خلايا دموية والصفائح
برانشيمية الغدة (gonad)	خلايا القنوات بالكلية
شبكة العين وأعضاء الحس الأخرى	برانشيمية الكبد
تكوينات الأسنان	الأنسجة الليمفاوية
الخلايا العصبية بالجهاز العصبي المركزي	ميزوسليوم
الغدة الصماء	أنسجة العظام
	خلايا عصبية محيطية
	فنوات الغدة (exocrine - gland)