

REVIEW ARTICLE

Cellular and somatic deaths

Chetana Ruangpratheep

Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building,
Phramongkutklo College of Medicine, 315 Rajavithi Road, Rajadevi, Bangkok 10400 Thailand
Telephone: +66 (0) 90 132 2047 Fax: +66 (0) 2 354 7791 Email: chetana.rua@pcm.ac.th

Abstract

Cellular death generally results from irreversible (lethal) injury. In addition, a normal physiological cell death process or apoptosis presents during embryogenesis and adult life. The role of apoptosis is also involved in pathological condition. Somatic death means that the individual is permanently unable to communicate or deliberately interact with the environments.

Keywords: apoptosis; cellular death; somatic death

การตายของเซลล์และการเสียชีวิต

เจตนา เรืองประทีป

ภาควิชาพยาธิวิทยา ชั้น 6 อาคารเจ้าฟ้าเพชรรัตน วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
เลขที่ 315 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี จังหวัดกรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10400
โทรศัพท์: +66 (0) 90 132 2047 โทรสาร: +66 (0) 2 354 7791 Email: chetana.rua@pcm.ac.th

บทคัดย่อ

การตายของเซลล์โดยทั่วไปเป็นผลจากการบาดเจ็บของเซลล์ชนิดที่ไม่สามารถฟื้นกลับมาเป็นเซลล์ปกติได้ หนึ่งในสภาวะการทำงานของร่างกายจะปรากฏการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบตั้งแต่ตัวอ่อนเริ่มมีการเจริญเติบโตขึ้นในครรภ์จนกระทั่งโตเป็นผู้ใหญ่ ซึ่งการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบนี้ยังมีบทบาทในขณะที่ร่างกายเกิดพยาธิสภาพเช่นกัน สำหรับการเสียชีวิตนั้นหมายถึงการที่บุคคลไม่สามารถแสดงการสื่อสารหรือการมีปฏิสัมพันธ์โดยเจตนาด้วยวิธีการใดก็ตามกับสิ่งต่างๆ ที่อยู่แวดล้อมได้อีกเลย

คำสำคัญ: การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ; การตายของเซลล์โดยทั่วไป; การเสียชีวิต

การตาย (Death) หมายถึง การสูญเสียการบูรณาการและการประสานงานสำหรับการทำหน้าที่ของหัวใจในระบบหมุนเวียนโลหิต ระบบการหายใจ และสมอง⁽¹⁾ โดยทั่วไปสามารถแบ่งการตายออกได้เป็น 2 ประเภทคือ การตายของเซลล์ (Cellular death) และ การตายของร่างกายหรือการเสียชีวิต (Somatic death)⁽²⁾

การตายของเซลล์ (Cellular death)

การตายของเซลล์ (Cellular death) หมายถึง การเสื่อมสภาพที่ไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ในหน้าที่ที่จำเป็นสำหรับการมีชีวิตอยู่ของเซลล์ โดยเฉพาะการผลิตสารให้พลังงานแก่เซลล์ [Adenosine triphosphate (ATP)] และการรักษาภาวะธำรงดุลด้วยปฏิกิริยารีดอกซ์ของเซลล์ (Redox homeostasis) จนก่อให้เกิดการสูญเสียความสมบูรณ์ของเซลล์ ได้แก่ การซึมผ่านได้อย่างถาวรของเยื่อหุ้มเซลล์ (Permanent plasma membrane permeabilization) หรือ การแตกสลายของเซลล์ (Cellular fragmentation)⁽³⁾

เมื่อร่างกายหยุดการหายใจ ทำให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจน (Hypoxia) ต่อเซลล์ในเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย พร้อมกับการลดลงในการผลิต ATP สำหรับเซลล์ด้วยเช่นกัน โดยเซลล์ของเนื้อเยื่อเหล่านี้จะดำเนินกระบวนการเมตาบอลิซึมของเซลล์แบบไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic metabolism) เกิดการสร้างสารแลคเตต (Lactate) [สารอนุพันธ์ของกรดแลคติก (Lactic acid)] คั่งค้างอยู่ในไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) ของเซลล์ ค่าพีเอช (pH) ภายในเซลล์จะมีความเป็นกรดมากขึ้น ขณะที่เซลล์ผลิต ATP ลดลงเรื่อยๆ ไลโซโซมก็จะค่อยๆ บวมขึ้น และมีการปล่อยเอนไซม์กลุ่มไฮโดรเลส (Hydrolases) ออกจากไลโซโซม หนึ่งขณะที่ร่างกายเกิดภาวะพร่องออกซิเจนต่อเนื้อเยื่อต่างๆ นั้น แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ที่เข้าสู่เซลล์มากขึ้นและกระตุ้นเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (Phospholipase) เอนไซม์โปรตีเอส (Protease) เอนไซม์เอนโดนิวคลีเอส (Endonuclease) และเอนไซม์ไคเนส (Protein kinase) ส่งผลให้เกิดการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ โครงสร้างภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ (Organelles) รวมถึงนิวเคลียส (Nucleus) นั่นคือเกิดการย่อยสลายตัวเอง [Autodigestion (Autolysis)] ของเซลล์ที่ตายนั่นและการเน่าเปื่อยผุพัง (Decay) ของร่างกายในที่สุด^(2,4,5) ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวของเซลล์ที่เกิดการตายนั่นจะเห็นได้ว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงอันเกิดจากการบาดเจ็บของเซลล์ชนิดที่ไม่สามารถฟื้นกลับมาเป็นเซลล์ปกติ [Irreversible (Lethal) cellular injury] นั่นเอง ทั้งนี้การตายของเซลล์โดยทั่วไปจะถูกเรียกว่า “Necrosis”⁽⁶⁻⁹⁾

เซลล์ของเนื้อเยื่อแต่ละชนิดในร่างกายจะเกิดการย่อยสลายตัวเองในระยะเวลาที่แตกต่างกัน หากเป็นเซลล์ที่มีการทำงานของเอนไซม์จำนวนมากในขณะที่ยังมีชีวิตอยู่ เซลล์นั้นก็จะมี การย่อยสลายตัวเองได้อย่างรวดเร็วเมื่อเสียชีวิต อาทิเช่น เซลล์ของตับอ่อน เซลล์เยื่อบุผิวของกระเพาะอาหาร และเซลล์ของต่อมหมวกไตชั้นใน (Adrenal medulla)⁽⁴⁾ สำหรับเซลล์ประสาทของเปลือกสมอง (Cortical neurons) จะตายภายใน 3 – 7 นาทีภายหลังภาวะพร่องออกซิเจนอย่างสมบูรณ์ต่อเซลล์ ส่วนเซลล์เม็ดเลือดขาวยังสามารถเคลื่อนไหวต่อไปได้อีกถึง 12 ชั่วโมงแม้ว่าหัวใจจะหยุดเต้น (Cardiac arrest) แล้วก็ตาม ทั้งนี้เมื่อร่างกายเสียชีวิตไปแล้วยังคงพบว่า เซลล์ของผิวหนังและกระดูกจะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมของเซลล์อยู่อีกหลายชั่วโมง หากนำเซลล์ของเนื้อเยื่อทั้งสองชนิดนี้จากร่างกายที่เสียชีวิตแล้วมาทำการเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ (Cell culture) ก็ยังพบว่าเซลล์ยังสามารถเจริญเติบโตต่อไปได้อีกหลายวัน⁽²⁾

ชนิดของการตายของเซลล์โดยทั่วไป (Types of necrosis)^(7,10-12)

การตายของเซลล์โดยทั่วไปจะแบ่งออกได้เป็น 6 ชนิด ดังนี้คือ Coagulative necrosis, Gangrenous necrosis (Gangrene), Colliquative (Liquefactive) necrosis, Fibrinoid necrosis, Caseous necrosis และ Fat necrosis

1. Coagulative necrosis

Coagulative necrosis เป็นการตายของเซลล์ที่เกิดขึ้นจากการขาดเลือดไปเลี้ยงแบบเฉพาะที่เป็นเวลานานในเนื้อเยื่อทั่วไปของร่างกาย อันเนื่องมาจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนนั้น ทั้งนี้สามารถเรียกเนื้อเยื่อที่มีการการตายของเซลล์ลักษณะนี้ได้อีกชื่อหนึ่งว่า “Infarction” อย่างไรก็ตามการตายของเซลล์ชนิด Coagulative necrosis นี้ มิได้หมายถึงการตายของเซลล์จากการขาดเลือดไปเลี้ยงในเนื้อเยื่อของสมอง ลำไส้ นิ้วมือ นิ้วเท้า แขน และขา [ดูรายละเอียดใน Gangrenous necrosis (Gangrene) และ Colliquative (Liquefactive) necrosis]

เนื้อเยื่อที่ตายจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยง เมื่อดูด้วยตาเปล่าจะเห็นลักษณะเป็นรูปพัดและมีสีซีดจางลงกว่าสีของเนื้อเยื่อปกติ [Fan-shaped anaemic (white) infarct] โดยบริเวณตรงจุดที่เสมือนปลายของด้ามพัดนั้นเป็นจุดที่หลอดเลือดแดงเกิดการอุดตันนั่นเอง ดังนั้นเซลล์ของเนื้อเยื่อส่วนที่อยู่หลังจากจุดดังกล่าวก็จะขาดออกซิเจน และเกิดการตายของเซลล์ตลอดบริเวณที่ถูกเลี้ยงด้วยแขนงของหลอดเลือดแดงซึ่งอุดตันนั้น จึงทำให้เห็นเป็นรูปพัดนั่นเอง เมื่อนำเนื้อเยื่อจากบริเวณที่ตายด้วยสาเหตุนี้มาทำการย้อมด้วยสี Haematoxylin และ Eosin (H&E) และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเซลล์ที่ตายในบริเวณนี้จะเห็นเพียงโครงร่างของเซลล์ ไฮโดรพลาสซึมติดสีชมพูเข้ม และไม่เห็นนิวเคลียส

2. Gangrenous necrosis (Gangrene)

Gangrenous necrosis (Gangrene) เป็นการตายของเซลล์แบบเฉพาะที่และมีสาเหตุเช่นเดียวกับ Coagulative necrosis แต่เนื้อเยื่อที่ตายจะมีอาณาบริเวณกว้างมากกว่า และต้องเป็นการตายของเซลล์จากการขาดเลือดไปเลี้ยงในเนื้อเยื่อของลำไส้ นิ้วมือ นิ้วเท้า แขน และขาเท่านั้น สำหรับการตายดังกล่าวของเนื้อเยื่อลำไส้สามารถเรียกว่า Infarction แทนได้ อย่างไรก็ตามไม่นิยมเรียกการตายของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้นกับนิ้วมือ นิ้วเท้า แขน และขา อันเนื่องมาจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อเหล่านี้ด้วยคำว่า Infarction โดยจะใช้คำว่า Gangrene ในการเรียกเท่านั้น ซึ่ง Gangrenous necrosis (Gangrene) สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทตามลักษณะที่ปรากฏดังนี้คือ Dry gangrene, Wet gangrene และ Gas gangrene

2.1. Dry gangrene

Dry gangrene เป็นการตายของเซลล์อันเนื่องมาจากหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อของนิ้วมือ นิ้วเท้า แขน และขา เกิดการอุดตันเป็นเวลานานจนทำให้ไม่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว ซึ่งเนื้อเยื่อเหล่านี้จะมีลักษณะแห้งเหี่ยว มีสีดำ และมีขอบเขตที่สามารถแยกออกได้อย่างชัดเจนจากเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ข้างเคียง โดยในบริเวณของเนื้อเยื่อที่ตายนี้มักจะไม่ค่อยเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย

2.2. Wet gangrene

Wet gangrene เป็นการตายของเซลล์อันเนื่องมาจากหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อของลำไส้ นิ้วมือ นิ้วเท้า แขน และขา เกิดการอุดตันเป็นเวลานานจนทำให้ไม่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อ

บริเวณดังกล่าว ร่วมกับมีการติดเชื้อแบคทีเรียอย่างรุนแรงในเนื้อเยื่อที่มีการตายเกิดขึ้น จึงทำให้บริเวณของเนื้อเยื่อที่ตายนี้มีลักษณะบวม เปียกและ มีสีแดงคล้ำ มีกลิ่นเหม็น และไม่สามารถแยกขอบเขตของเนื้อเยื่อที่ตายออกจากเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ข้างเคียงได้อย่างชัดเจน ผลจากการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยนี้ส่งผลให้ผู้ป่วยมักมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง

2.3. Gas gangrene

Gas gangrene เป็นการตายของเซลล์ที่มีลักษณะเช่นเดียวกับ Wet gangrene แต่จำกัดเฉพาะการตายของเนื้อเยื่อบริเวณแขนและขา อีกทั้งการติดเชื้อแบคทีเรียที่เกิดขึ้นร่วมด้วยนั้น มักเกิดจากกลุ่มของเชื้อแบคทีเรียที่สามารถเจริญเติบโตได้ในภาวะที่ไม่มีออกซิเจน (Anaerobic bacteria) และสามารถผลิตแก๊สออกมาได้ด้วย โดยเฉพาะ *Clostridium perfringens* จึงทำให้ขณะตรวจร่างกายแล้วเอามือคลำบริเวณเนื้อเยื่อที่มีการตายเกิดขึ้นนั้น จะได้ยินเสียงกรอบแกรบเบาๆ อันเนื่องมาจากกลุ่มแก๊สที่ถูกผลิตโดยเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวข้างต้น แทรกอยู่ในเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Subcutaneous tissue) และระหว่างเส้นใยของกล้ามเนื้อลาย⁽¹³⁾

3. Colliquative (Liquefactive) necrosis

Colliquative (Liquefactive) necrosis เป็นการตายของเซลล์แบบเฉพาะที่และมีสาเหตุเช่นเดียวกับ Coagulative necrosis ทว่าเป็นการตายของเซลล์ที่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อของสมองจากการขาดเลือดไปเลี้ยง⁽⁷⁾ ซึ่งเมื่อดูบริเวณเนื้อเยื่อที่ตายของสมองด้วยตาเปล่าจะพบว่า มีลักษณะคล้ายรูปพุดดิงที่ปรากฏในเนื้อเยื่อที่มีการตายแบบ Coagulative necrosis แต่เนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าวนี้จะมีลักษณะกึ่งของเหลว (Semi-liquid) เนื่องจากโดยปกติแล้วเนื้อเยื่อสมองจะมีส่วนประกอบทางชีวเคมีดังนี้คือ น้ำ (ประมาณร้อยละ 77) สารประกอบไขมัน (Lipids) (ประมาณร้อยละ 11) โปรตีน (Proteins) (ประมาณร้อยละ 8) สารอินทรีย์ที่ละลายได้ (Soluble organic substances) (ประมาณร้อยละ 2) คาร์โบไฮเดรต (Carbohydrates) (ประมาณร้อยละ 1) และเกลืออนินทรีย์ (Inorganic salts) (ประมาณร้อยละ 1)^(14,15) อีกทั้งยังปราศจากโปรตีนที่อยู่นอกเซลล์ซึ่งทำหน้าที่เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างของเนื้อเยื่อสมอง (Extracellular structural proteins) อันได้แก่ เรติคิวลิน (Reticulin) และคอลลาเจน (Collagen) อีกด้วย ดังนั้นในขณะที่ยังมีชีวิตอยู่เนื้อสมองปกติจะมีความอ่อนนุ่มคล้ายกับเต้าหู้ เมื่อมีการตายของเซลล์เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อสมองจึงทำให้เกิดกระบวนการย่อยสลายตัวเองได้อย่างรวดเร็ว บริเวณเนื้อเยื่อที่ตายของสมองนั้นจึงกลายเป็นลักษณะกึ่งของเหลวนั่นเอง

เมื่อนำเนื้อเยื่อสมองจากบริเวณที่ตายด้วยสาเหตุดังกล่าวข้างต้นมาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าบริเวณเนื้อเยื่อสมองที่ตายนี้จะไม่ปรากฏโครงสร้างใดๆ ของเซลล์ประสาทให้เห็น แต่จะเต็มไปด้วยเศษเซลล์ที่ตายแล้วซึ่งติดสีชมพู (Pink-staining cellular debris) และไม่โครเกลีย (Microglia) ซึ่งทำหน้าที่กำจัดเศษเซลล์ที่ตายแล้วนั้นด้วยวิธีการกลืนกิน (Phagocytosis) โดยไม่โครเกลียที่ทำหน้าที่กลืนกิน (Phagocytic microglia) จะมีขนาดใหญ่ รูปร่างกลม ไซโตพลาสซึมใสไม่ติดสีชมพู แต่มีลักษณะคล้ายฟองอากาศเล็กๆ อยู่ภายในไซโตพลาสซึม [Clear foamy (vacuolated) cytoplasm] และนิวเคลียสมีขนาดเล็กกลม สำหรับ Phagocytic microglia นั้นสามารถเรียกอีกชื่อหนึ่งได้ว่า “Gitter cells”

หากเนื้อเยื่อสมองเกิด Colliquative (Liquefactive) necrosis ที่มีขนาดใหญ่จนปฏิบัติการตอบสนองต่อการถูกทำลายของเซลล์เกลีย (Glial cells) ในเนื้อเยื่อสมองนั้นไม่ครอบคลุมทั้งพื้นที่ที่เกิดการตายของเซลล์ อีกทั้งโดยปกติแล้วเซลล์ประสาทจะไม่มีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ขึ้นมาทดแทนเซลล์

ประสาทที่ตายไป (Neuronal regeneration) จึงทำให้เกิดเป็นช่องว่างที่บริเวณของเนื้อเยื่อสมองที่ตายนั้น สำหรับเนื้อสมองที่เป็นขอบของช่องว่างดังกล่าวจะเต็มไปด้วยเซลล์เกลียที่เพิ่มจำนวนขึ้นจากปฏิกิริยาตอบสนองต่อการถูกทำลายนั่นเอง โดยเฉพาะไมโครเกลียซึ่งทำหน้าที่กำจัดเศษเซลล์ที่ตายแล้ว⁽¹²⁾

นอกจาก Colliquative (Liquefactive) necrosis จะเป็นการตายของเซลล์ที่มีสาเหตุจากการขาดเลือดไปเลี้ยงเป็นระยะเวลานานแล้ว อีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ชนิดนี้ได้คือ การตายของเซลล์ในเนื้อเยื่อที่เกิดการติดเชื้อโดยเฉพาะจากเชื้อแบคทีเรีย แล้วเกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อนั้นด้วยการอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute inflammation) และมีหนอง (Pus) เกิดขึ้น ซึ่งเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทสำคัญต่อการอักเสบแบบเฉียบพลันนี้คือ นิวโทรฟิลล์ (Neutrophils) เมื่อนิวโทรฟิลล์ทำหน้าที่กลืนกินเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อนั้น และทำลายเชื้อแบคทีเรียที่ถูกกลืนกินเข้าไปด้วยสารอนุมูลอิสระ [Reactive oxygen species (ROS)] และเอนไซม์ย่อยสลาย (Degradative enzymes) ที่สร้างขึ้นภายในไซโตพลาสซึมของนิวโทรฟิลล์⁽¹⁶⁾ จากนั้นนิวโทรฟิลล์เหล่านี้ก็จะเกิดการย่อยสลายตัวเอง จนทำให้เนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียและมีการอักเสบเฉียบพลันตามมานั้น กลายสภาพเป็นของเหลวสีเหลืองหรือเขียวที่มีความหนืด (Viscous fluid) ซึ่งเรียกว่าหนองนั่นเอง สำหรับเนื้อเยื่อที่มีปฏิกิริยาการอักเสบแบบเฉียบพลันเนื่องจากการติดเชื้อจนเกิดเป็นหนองจะถูกเรียกว่า “ฝี (Abscess)”

เมื่อนำเนื้อเยื่อที่เป็นฝีมาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าส่วนประกอบของหนองนั้นนอกจากจะมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ที่กำลังจะตายและที่ตายแล้วอยู่เป็นจำนวนมาก ยังประกอบด้วยเศษเซลล์/เนื้อเยื่อที่ตายแล้วซึ่งจะเห็นเป็นจุดเล็กๆ สีชมพู ไฟบริน (Fibrin) (โปรตีนที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือด) ซึ่งออกมาจากหลอดเลือดขณะเกิดกระบวนการอักเสบแบบเฉียบพลัน โดยจะเห็นเป็นเส้นใยบางๆ สีชมพู และอาจเห็นเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุอีกด้วย^(11,12)

4. *Fibrinoid necrosis*

Fibrinoid necrosis เป็นการตายของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune diseases) เช่น Polyarteritis nodosa (PAN) Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นต้น โดยโรคเหล่านี้จะก่อให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด (Vasculitis) ซึ่งทำลายคอลลาเจนและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (Smooth muscle cells) ที่เนื้อเยื่อชั้นกลาง (Tunica media) ของหลอดเลือดทุกชนิดและทุกขนาด เมื่อนำเนื้อเยื่อของผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มีการอักเสบของหลอดเลือดมาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเนื้อเยื่อตลอดเส้นรอบวงของผนังหลอดเลือดจะถูกแทรกด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว และมีวัสดุสีชมพูสดสม่ำเสมอลักษณะคล้ายไฟบริน (Fibrinoid material) เข้าไปแทนที่เนื้อเยื่อปกติของผนังหลอดเลือดนั้น โดย Fibrinoid material ถูกสร้างขึ้นจากกระบวนการอักเสบของหลอดเลือด ซึ่งประกอบด้วยสารต่างๆ ได้แก่ โปรตีนจากเซลล์ที่ถูกทำลาย สารจากการสลายตัวของคอลลาเจน สารภูมิคุ้มกัน (Immunoglobulins) สารโปรตีนจากระบบคอมพลีเมนต์ (Complement system) อัลบูมิน (Albumin) และไฟบริน⁽⁷⁾

อนึ่งเมื่อเกิดการอักเสบของหลอดเลือดและ Fibrinoid necrosis ที่หลอดเลือดแดงขนาดกลาง (Artery) และขนาดเล็ก (Arteriole) ก็จะมีผลให้เกิดการสร้างลิ่มเลือดขึ้นภายในหลอดเลือดขณะที่ยังมีชีวิตอยู่ (Thrombus) จนเกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดง ทำให้เลือดไปเลี้ยงได้ไม่เพียงพอแก่เนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งอยู่ปลายต่อหลอดเลือดแดงที่มีการอุดตันนั้น และเกิดการตายของเซลล์ชนิด Coagulative

necrosis, Gangrenous necrosis (Gangrene)⁽¹⁷⁾ หรือ Colliquative (Liquefactive) necrosis ตามมา โดยขึ้นอยู่กับชนิดของเนื้อเยื่อที่เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงหลังจากมีการอักเสบของหลอดเลือดนั่นเอง

5. Caseous necrosis

Caseous necrosis เป็นการตายของเซลล์ที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อแบคทีเรียสกุลมัคโคแบคทีเรีย (Genus Mycobacterium) โดยเฉพาะการติดเชื้อแบคทีเรียที่ก่อวัณโรค (Tuberculosis) ซึ่งมีชื่อว่า *Mycobacterium tuberculosis* เมื่อนำเนื้อเยื่อที่มีการติดเชื้อดังกล่าวมาตัดและดูลักษณะหน้าตัดของเนื้อเยื่อด้วยตาเปล่า จะพบว่าเนื้อเยื่อที่เกิดการตายชนิดนี้มีสภาพกึ่งแข็ง (Semi-solid) และเป็นสีเหลืองคล้ายเนย เมื่อนำเนื้อเยื่อนี้มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าบริเวณที่เกิด Caseous necrosis นั้นมีลักษณะคล้ายเม็ดทรายละเอียดสีชมพู โดยไม่เห็นเป็นโครงสร้างของเซลล์ใดๆ และไม่ปรากฏการรวมตัวกันของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ในบริเวณเนื้อเยื่อที่ตายนี้ด้วย อนึ่ง Caseous necrosis จะถูกล้อมรอบด้วยการอักเสบแบบเรื้อรังชนิดแกรนูโลมา (Chronic granulomatous inflammation) ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มเซลล์ฮิสทีโอไซต์ (Histiocytes) ที่อยู่ชิดติดกับบริเวณของ Caseous necrosis และมักจะมีกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocytes) อยู่ชั้นนอกสุดถัดออกมาจากกลุ่มเซลล์ฮิสทีโอไซต์

6. Fat necrosis

Fat necrosis สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทตามสาเหตุดังนี้คือ **Enzymatic fat necrosis** และ **Non-enzymatic (Traumatic) fat necrosis**

6.1. Enzymatic fat necrosis

Enzymatic fat necrosis เป็นการตายของเซลล์ไขมัน (Fat cells) ที่อยู่รอบตับอ่อน (Pancreas) เนื่องจากเกิดการอักเสบแบบเฉียบพลันของตับอ่อน (Acute pancreatitis) ซึ่งมักจะเป็นผลจากนิ่วในถุงน้ำดี (Gallstones) หลุดเข้ามาในท่อน้ำดีร่วม (Common bile duct) โดยปกติท่อน้ำดีร่วมนี้จะเปิดเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม (Duodenum) ตำแหน่งเดียวกับท่อของตับอ่อน (Pancreatic duct) เมื่อเกิดนิ่วอุดตันในท่อน้ำดีร่วม (Common bile duct stones) ก็จะทำให้เกิดการอักเสบของท่อน้ำดีร่วมตามมา และการอักเสบที่เกิดขึ้นนี้สามารถลามมายังท่อของตับอ่อนได้เช่นกัน และเกิดการอักเสบของตับอ่อนในที่สุด นอกจากนี้แล้วตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังมักเกิดขึ้นได้บ่อยภายหลังจากการดื่มสุราอย่างหนัก ทำให้เซลล์ตับอ่อนถูกทำลายโดยตรงจากแอลกอฮอล์

เมื่อตับอ่อนเกิดการอักเสบอย่างเฉียบพลัน เซลล์ของตับอ่อนจะถูกกระตุ้นให้หลั่งเอนไซม์ไลเปส (Pancreatic lipase) ออกมา ซึ่งเอนไซม์นี้จะทำลายเยื่อหุ้มของเซลล์ไขมันแล้วย่อยสลายไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) ในเซลล์ไขมันให้กลายเป็นกลีเซอรอล (Glycerol) และกรดไขมัน (Fatty acids) โดยกรดไขมันที่เกิดขึ้นนี้จะจับกับแคลเซียมไอออนที่อยู่ในสารน้ำระหว่างเซลล์ (Interstitial fluid) ด้วยปฏิกิริยาสะปอนิฟิเคชัน (Saponification) เกิดเป็นสบู่แคลเซียม (Calcium soap) หากดูเนื้อเยื่อไขมันรอบตับอ่อนด้วยตาเปล่าจะเห็นบริเวณที่เกิด Fat necrosis มีสภาพนุ่มและมีสีขาวเหมือนชอล์ก (Soft chalky white areas) เมื่อนำเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดการตายชนิดนี้มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเซลล์ไขมันบริเวณดังกล่าวมีไฮโดพลาสซึมสีชมพูอมฟ้า ซึ่งโดยปกติเซลล์ไขมันของเนื้อเยื่อที่ผ่านกระบวนการทางมิถุวิทยา (Histology) ที่ต้อง

ใช้ทั้งสารละลายเอทานอล (Ethanol) หรือเอทิลแอลกอฮอล์ (Ethyl alcohol) และสารละลายไซลีน (Xylene) แล้วนั้น สารประกอบไขมันในเซลล์จะถูกทำให้ละลายไป จึงทำให้เห็นไซโตพลาสซึมของเซลล์ไขมันมีลักษณะเป็นช่องว่างใสทรงกลม (Clear vacuole) ขนาดใหญ่ และนิวเคลียสจะแบนอยู่ชิดติดขอบเซลล์ หนึ่งบริเวณซึ่งมีเซลล์ไขมันที่ตายแล้วนั้นจะถูกล้อมรอบด้วยกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์เนื่องจากปฏิกิริยาการอักเสบแบบเฉียบพลันที่เกิดขึ้นนั่นเอง⁽⁷⁾

6.2. Non-enzymatic (Traumatic) fat necrosis

Non-enzymatic (Traumatic) fat necrosis เป็นการตายของเซลล์ไขมันตรงส่วนของร่างกายที่มีเนื้อเยื่อไขมันอยู่ในปริมาณค่อนข้างมาก ได้แก่ เต้านมสตรีและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังบริเวณท้องและต้นขา โดยเนื้อเยื่อเหล่านี้ได้รับบาดเจ็บด้วยการถูกชนหรือกระแทก (Blunt trauma) อย่างรุนแรง ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ไขมันบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บนี้ ซึ่งเซลล์ไขมันที่ถูกทำลายจะมีการปล่อยไตรกลีเซอไรด์ออกมา ร่วมกับมีการตอบสนองของร่างกายตรงบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บด้วยปฏิกิริยาการอักเสบแบบเฉียบพลันในช่วงแรก ต่อมาเซลล์แมโครเฟจ (Macrophages) จำนวนมากจากปฏิกิริยาการอักเสบแบบเรื้อรังจะเข้ามายังบริเวณที่เกิดการทำลายเซลล์ไขมัน เพื่อกำจัดไตรกลีเซอไรด์ที่ถูกปล่อยออกมานั้นด้วยกระบวนการกลืนกินนั่นเอง

เมื่อนำเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดการตายชนิด Non-enzymatic (Traumatic) fat necrosis มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบเซลล์แมโครเฟจดังกล่าวข้างต้นนั้นแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ไขมันปกติเป็นจำนวนมาก โดยเซลล์แมโครเฟจเหล่านี้จะมีขนาดใหญ่ รูปร่างกลม ไซโตพลาสซึมใสไม่ติดสีชมพู แต่มีลักษณะคล้ายฟองอากาศเล็กๆ อยู่ภายในไซโตพลาสซึมนั้น เรียกเซลล์แมโครเฟจที่มีลักษณะเช่นนี้ว่า “Foam cells” ซึ่งเป็นผลจากการกลืนกินไขมันเข้าไปนั่นเอง จึงทำให้บางครั้งก็เรียกเซลล์แมโครเฟจเหล่านี้ว่า “Lipophages” นอกจากนั้นแล้วยังสามารถพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ ลิมโฟไซต์ และพลาสมาเซลล์ (Plasma cells) และเนื้อเยื่อเส้นใย (Fibrous tissue) ในบริเวณเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดการตายนี้ร่วมกับเซลล์แมโครเฟจได้อีกด้วย^(18,19)

การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (Apoptosis)

การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (Apoptosis) หมายถึง กระบวนการตายของเซลล์ตามสภาวะการทำงานปกติของร่างกายที่เกิดขึ้นตั้งแต่เมื่อครั้งตัวอ่อนเริ่มเจริญเติบโตในครรภ์ (Embryo) จนกระทั่งโตเป็นผู้ใหญ่ โดยกระบวนการตายของเซลล์ชนิดนี้จะถูกควบคุมด้วยยีนที่มีความจำเพาะสำหรับดำเนินการกำจัดสิ่งต่อไปนี้ได้แก่ เซลล์ต่างๆ ของร่างกายที่ไม่ต้องการอีกต่อไป เซลล์ที่ทำหน้าที่ผิดปกติ หรือเซลล์ที่สามารถก่ออันตรายต่อร่างกาย ทั้งนี้เพื่อรักษาความสมดุลระหว่างจำนวนเซลล์ที่เกิดใหม่และจำนวนเซลล์ที่ตายของร่างกาย หนึ่งคำว่า “Apoptosis” นั้นมีรากศัพท์มาจากภาษากรีกแปลว่า “ตกลงมา (Falling off)” ซึ่งอาจเปรียบได้กับใบไม้หลุดร่วงจากกิ่งไม้ตามกำหนดเวลา หากพิจารณาจากคำอธิบายของการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (Apoptosis) ดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่าการตายของเซลล์ชนิดนี้ถูกกำหนดไว้แล้วตามธรรมชาติของร่างกายนั่นเอง ดังนั้นจึงมักเรียก Apoptosis ว่าเป็น “Programmed cell death” อีกด้วย⁽²⁰⁻²⁷⁾

กลไกการเกิด Apoptosis^(7,28)

การตายของเซลล์แบบ Apoptosis เกิดขึ้นได้ 2 วิธีคือ **วิถีภายในหรือวิถีไมโทคอนเดรีย [Intrinsic (Mitochondria) pathway]** และ **วิถีภายนอกหรือวิถีตัวรับการตาย [Extrinsic (Death receptor) pathway]**

เมื่อเซลล์ในร่างกายประสบภาวะดังต่อไปนี้คือ (ก) เกิดการขาดแคลนสารประกอบโปรตีนที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ (Growth factor withdrawal); (ข) เกิดการทำลายของสารพันธุกรรม [Deoxyribonucleic acid (DNA)] ขึ้นภายในเซลล์เนื่องจากการฉายรังสี (Radiation) การได้รับสารพิษ (Toxins) หรือการบาดเจ็บของเซลล์จากอนุมูลอิสระ (Free radicals); หรือ (ค) เกิดการสะสมของโปรตีนที่ถูกพับจนมีรูปร่างผิดปกติ (Misfolded proteins) เป็นจำนวนมากในร่างแหเอนโดพลาสมิซึม [Endoplasmic reticulum (ER)] ของเซลล์ อันเนื่องมาจากโรคทางพันธุกรรมบางอย่างและกลุ่มโรคทางสมองที่เป็นผลจากการได้รับโปรตีนพรีออน (Prion diseases) ซึ่งจะส่งผลให้มีความผิดปกติอย่างรุนแรงในการทำงานของ ER (Severe ER stress) ของเซลล์นั้น โดยภาวะทั้งสามอย่างดังกล่าวข้างต้นจะก่อให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ด้วยการกระตุ้น “วิถีภายในหรือวิถีไมโทคอนเดรีย” ซึ่งเริ่มมาจากการทำงานของกลุ่มโปรตีนที่อยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์ ได้แก่ โปรตีนบีเอดี (Bad) โปรตีนบีไอดี (Bid) และ โปรตีนบีไอเอ็ม (Bim) เป็นต้น กลุ่มโปรตีนเหล่านี้เป็นตัวรับรู้การเปลี่ยนแปลงและมีส่วนประกอบเพียงแคโปรตีนบีเอช 3 เท่านั้น (*BH3-only sensors*) จะกระตุ้นการทำงานของโปรตีนที่อยู่ตรงเยื่อหุ้มชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย (Outer mitochondrial membrane) ได้แก่ โปรตีนบีเอเค (Bak) และ โปรตีนบีเอเอ็กซ์ (Bax) โปรตีนสองชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่มโปรตีนตระกูลบีซีแอล-2 (Bcl-2 family proteins) ทำหน้าที่ชักนำการเกิด Apoptosis ของเซลล์และมีส่วนประกอบเป็นโปรตีนบีเอช 1 (BH1) โปรตีนบีเอช 2 (BH2) และโปรตีนบีเอช 3 (BH3) จึงเรียกโปรตีน Bak และโปรตีน Bax ว่า “*Multidomain (BH1 – 3) proapoptotic Bcl-2 family proteins*”⁽¹¹⁾ โดยโปรตีนทั้งคู่นี้จะทำให้การซึมผ่านผนังของไมโทคอนเดรีย (Mitochondrial permeability) เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ จนเป็นผลให้โปรตีนไซโตโครมซี (Cytochrome c) [ปกติแล้วโปรตีน Cytochrome c จะอยู่ที่บริเวณระหว่างเยื่อหุ้มชั้นนอกและชั้นในของไมโทคอนเดรีย (Mitochondrial intermembrane space) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวรับส่งอิเล็กตรอนในกระบวนการหายใจระดับเซลล์] รั่วออกมาจากผนังไมโทคอนเดรียเข้าสู่ไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) ของเซลล์ และจับกับกลุ่มโปรตีนตัวปรับ (Adaptor proteins) ที่มีชื่อว่า “Apoptosis protease activating factor-1 (Apaf-1)” ภายในไซโตพลาสซึม กลายเป็นสารประกอบโปรตีนเชิงซ้อนที่มี 7 แขน (Seven-armed complex) จากนั้นสารประกอบโปรตีนของเอนไซม์แคสเปส-9 ที่ยังทำงานไม่ได้ (Procaspase-9) จำนวน 7 โมเลกุล (Molecules) จะจับแขนทั้ง 7 ของสารประกอบโปรตีนเชิงซ้อนดังกล่าวข้างต้นเกิดเป็นสารประกอบโปรตีนที่เรียกว่า “อะพอพอโทโซม (Apoptosome)” ซึ่ง Apoptosome นี้จะทำให้เกิดการเปลี่ยน Procaspase-9 ทั้ง 7 โมเลกุลที่จับอยู่นั้นกลายเป็นเอนไซม์แคสเปส (Caspases) ที่สามารถทำงานต่อไปได้ โดยเอนไซม์ Caspases นี้จะก่อให้เกิดการชำรุดของเส้นใยโปรตีนที่เชื่อมโยงกันเป็นร่างแหเพื่อเป็นโครงร่างของเซลล์ (Breakdown of cytoskeleton) ร่วมกับก่อให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์เอนโดนิวคลีเอส (Endonuclease) จนทำให้นิวเคลียสของเซลล์แตกออกเป็นส่วนเล็กๆ (Nuclear fragmentation) ซึ่งนำไปสู่การตายของเซลล์ในที่สุด

สำหรับการกระตุ้นการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ด้วย “วิถีภายนอกหรือวิถีตัวรับการตาย” นั้น มักจะเกิดขึ้นเมื่อเซลล์ของร่างกายที่ผิดปกติถูกกำจัดด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocytes) หรือชนิดแมคโครเฟจ (Macrophages) โดยเริ่มจากอันตักิริยาระหว่างตัวรับบนผิวเซลล์เป้าหมาย (Target cells) กับสารประกอบเชิงซ้อนหรือสารประกอบโปรตีน (*Receptor-ligand interactions*) ดังนี่คือ (ก) สารประกอบเชิงซ้อนของโปรตีนฟาส (Fas ligand) ที่อยู่บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Lymphocytes จับกับตัวรับการตายของโปรตีนฟาส (*Fas death receptor*) ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์ร่างกายที่จะต้องถูกกำจัดนั้น หรือ (ข) สารประกอบโปรตีนในระบบภูมิคุ้มกันที่มีชื่อว่า “ทูเมอร์เนกโรซิสแฟกเตอร์ [Tumour necrosis factor (TNF)]” ซึ่งส่วนใหญ่มักถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ Macrophages จับกับตัวรับของ TNF (*TNF*)

receptor) บนผิวของเซลล์ร่างกายที่จะต้องถูกกำจัดนั้นเช่นกัน ผลจากอันตักิริยาดังกล่าวข้างต้นนี้จะกระตุ้นให้เกิดการรวมตัวกับ Adaptor proteins และ Procaspase-8 หรือ Procaspase-10 ที่อยู่ใน Cytoplasm ของเซลล์เป้าหมายกลายเป็นสารประกอบโปรตีนที่มีโครงสร้างเชิงซ้อนที่มีชื่อว่า “*Death-inducing signaling complex (DISC)*” อยู่ตรงบริเวณขอบของเซลล์เป้าหมายนั้น ซึ่งสารประกอบโปรตีน DISC นี้จะทำให้เกิดการเปลี่ยน Procaspase-8 หรือ Procaspase-10 ที่จับอยู่นั้นกลายเป็นเอนไซม์ Caspases พร้อมกับการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกิดขึ้นเช่นเดียวกับที่กล่าวไว้ข้างต้นเมื่อเอนไซม์นี้ถูกกระตุ้นให้ทำงานตามวิถีภายในหรือวิถีไมโทคอนเดรีย

ในอีกทางหนึ่งกลุ่มโปรตีนซึ่งทำหน้าที่ต่อต้านกระบวนการตายของเซลล์แบบ Apoptosis (*Multi-BH anti-apoptotic proteins*) เช่น โปรตีนบีซีแอล-2 (Bcl-2) โปรตีนบีซีแอล-เอกซ์แอล (Bcl-x_L) โปรตีนเอ็มซีแอล-1 (Mcl-1) เป็นต้น จะมีส่วนประกอบเป็นโปรตีน BH1 โปรตีน BH2 โปรตีน BH3 และโปรตีนบีเฮช 4 (BH4) ซึ่งการทำงานของโปรตีน Bcl-2 จะเกี่ยวข้องกับโปรตีน Bad ของวิถีภายในหรือวิถีไมโทคอนเดรีย เมื่อโปรตีน Bcl-2 ที่อยู่ในรูปซึ่งยังทำงานไม่ได้ (Inactive Bcl-2) จับกับโปรตีน Bad จะก่อให้เกิดกระบวนการ Apoptosis ของเซลล์ หากเซลล์ใดก็ตามในเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับสัญญาณการดำรงชีพ (Survival signals) จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนเอเคที (Akt) ซึ่งจะนำไปสู่การเติมกลุ่มฟอสเฟตพลังงานสูง (Phosphorylation) ให้แก่โปรตีน Bad ยังผลให้โปรตีน Bad ไม่สามารถจับกับ Inactive Bcl-2 ได้อีกต่อไป เมื่อมีการแยกจากกันของโปรตีนทั้งสองนั้นแล้ว โปรตีน Bad ที่ได้รับการเติมกลุ่มฟอสเฟตพลังงานสูงจะหยุดการทำงานและกลายเป็น Inactive Bad ส่วนโปรตีน Bcl-2 ที่ถูกแยกออกมานั้นจะถูกกระตุ้นให้ทำงานและยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบ Apoptosis จึงทำให้เซลล์ยังคงมีชีวิตอยู่ (Cell survival) และสามารถเจริญเติบโตต่อไปได้⁽²⁸⁾

รูปแบบของการเกิดกระบวนการ Apoptosis

โดยทั่วไปสามารถแบ่งรูปแบบของการเกิด Apoptosis นี้ออกได้เป็น 2 ชนิด คือ การเกิด Apoptosis ในกระบวนการทางสรีรวิทยาปกติของร่างกาย (Physiologic apoptosis) และ การเกิด Apoptosis ในขณะที่ร่างกายเกิดพยาธิสภาพ (Pathologic apoptosis)^(7,11)

1. การเกิด Apoptosis ในกระบวนการทางสรีรวิทยาปกติของร่างกาย (Physiologic apoptosis)

กระบวนการ Apoptosis ที่สามารถพบได้ตั้งแต่ระยะตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo) เริ่มมีการพัฒนาและการเจริญเติบโตหลังจากการปฏิสนธิจนถึงในวัยผู้ใหญ่ที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้วนั้น เป็นผลจากวิธีการดังต่อไปนี้

1.1. การสูญเสียการส่งสัญญาณเพื่อการทำงานของสารที่เป็นปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ (Growth factor signaling) ระหว่างกระบวนการต่างๆ เหล่านี้คือ

1.1.1. กระบวนการสร้างตัวอ่อนในครรภ์ (Embryogenesis) จะปรากฏการเปลี่ยนแปลงของเซลล์แบบ Apoptosis ในเนื้อเยื่อต่างๆ อันเนื่องจากลักษณะดังต่อไปนี้^(7,9,11,29,30)

1.1.1.1. การจำกัดจำนวนสารซึ่งถูกปล่อยออกมาจากเซลล์เป้าหมายบางชนิด โดยสารที่ถูกปล่อยออกมานี้จะทำหน้าที่เป็นปัจจัยสำหรับการดำรงชีพ (Survival factor) ของเซลล์ประสาท (Nerve cells) ซึ่งเกี่ยวข้องกับเซลล์เป้าหมายนั้น เมื่อเซลล์ประสาทบางตัวของตัวอ่อนในครรภ์ไม่ได้รับสารดังกล่าวในปริมาณที่เพียงพอ เซลล์ประสาทเหล่านี้ก็จะเข้าสู่กระบวนการ Apoptosis ทำให้เซลล์ประสาทของ

บริเวณเนื้อเยื่อนั้นมีจำนวนที่พอดีกับการไปเลี้ยงเซลล์เป้าหมาย ซึ่งจะช่วยให้ระบบประสาทสามารถทำงานได้อย่างมีความจำเพาะและมีประสิทธิภาพ⁽²⁸⁾

- 1.1.1.2. การตายของเยื่อบุผิวภายในช่องปากเพื่อให้เกิดการเชื่อมติดกันของเพดานปาก (Palate) ของตัวอ่อนในครรภ์
- 1.1.1.3. การเสื่อมสลายของส่วนโค้งต่างๆ ของหลอดเลือดแดงเออร์ตา (Embryonic aortic arches) เมื่อตัวอ่อนในครรภ์เกิดการพัฒนาระบบไหลเวียนโลหิต
- 1.1.1.4. การตายของเซลล์ในเนื้อเยื่อพังผืดระหว่างนิ้วมือและนิ้วเท้า (Interdigital web tissue) หากกระบวนการนี้มีได้เกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ (Foetus) ก็จะทำให้ปรากฏการติดกันของนิ้วมือและ/หรือนิ้วเท้า (Syndactyly) ของเด็กแรกเกิดได้^(9,29)
- 1.1.1.5. การเสื่อมสลายของท่อพาราไมโซเนฟริก (ท่อมูลเลอเรียน) [Paramesonephric (Müllerian) duct] เมื่อตัวอ่อนในครรภ์มีการสร้างอวัยวะในระบบสืบพันธุ์เพศชาย
- 1.1.2. กระบวนการหมุนเวียนการสร้างและสลาย (Turnover) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocytes) ในไขกระดูก (Bone marrow) และต่อมไทมัส (Thymus gland)
- 1.1.3. กระบวนการผลัดเซลล์เยื่อบุผิวในเนื้อเยื่อลำไส้
- 1.2. การลดลงของระดับฮอร์โมนในร่างกายซึ่งนำไปสู่การลดสัญญาณการดำรงชีพของเซลล์ในเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของฮอร์โมนนั้น ได้แก่ เซลล์ของต่อมน้ำนมในสตรี (Mammary glands) เซลล์ของเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrium) คอร์ปัสลูเทียม (Corpus luteum) ของรังไข่ (Ovary) และเซลล์ของต่อมลูกหมาก (Prostate gland)
- 1.3. การสูญเสียการส่งสัญญาณการดำรงชีพของเซลล์เม็ดเลือดขาว ภายหลังจากสิ่งกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวนั้นได้ถูกกำจัดไปเรียบร้อยแล้ว ก็จะส่งผลให้จำนวนของเม็ดเลือดขาวลดลงเมื่อสิ้นสุดกระบวนการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือเมื่อสิ้นสุดกระบวนการตอบสนองของร่างกายจากการอักเสบ
- 1.4. การรับรู้แอนติเจนของตนเองอย่างเข้มแข็ง (Strong recognition of self-antigens) ทำให้เกิดการกระตุ้นวิธีการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ทั้งสองแบบ คือ วิธีภายในหรือวิธีไมโทคอนเดรียและวิธีภายนอกหรือวิธีตัวรับการตาย เพื่อกำจัดเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่ทำปฏิกิริยาได้เอง (Self-reactive lymphocytes) ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่มีศักยภาพในการทำอันตรายต่อเซลล์ปกติของร่างกาย

2. การเกิด Apoptosis ในขณะที่ร่างกายเกิดพยาธิสภาพ (Pathologic apoptosis)

สำหรับกระบวนการ Apoptosis ของเซลล์เมื่อร่างกายเกิดพยาธิสภาพนั้น เป็นผลจากวิธีการดังต่อไปนี้

- 2.1. เมื่อเกิดการทำลายของสารพันธุกรรมขึ้นภายในเซลล์จะส่งผลให้เซลล์เหล่านี้เกิด Apoptosis โดยกลุ่มโปรตีน BH3-only sensors ที่อยู่ภายใน Cytoplasm ของเซลล์นั้นกระตุ้นการทำงานของกลุ่ม BH1 – 3 proapoptotic proteins
- 2.2. เมื่อเกิดการสะสมของ Misfolded proteins ขึ้นภายในเซลล์จะส่งผลให้เซลล์เหล่านี้เกิด Apoptosis โดย BH3-only sensors จะกระตุ้นการทำงานของ Proapoptotic proteins หรืออาจเกิดจากการกระตุ้นโดยตรงต่อการทำงานของเอนไซม์ Caspase

- 2.3. เมื่อเซลล์ในร่างกายเกิดการติดเชื้อไวรัส โปรตีนของไวรัสจะก่อให้เกิดวิถีการตายของเซลล์แบบ Apoptosis โดยการกระตุ้นวิถีภายในหรือวิถีไมโทคอนเดรียในเซลล์เหล่านี้ หนึ่งเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดไซโตท็อกซิกทีลิมโฟไซต์ (Cytotoxic T lymphocytes) ก็จะช่วยในการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสด้วยการกระตุ้นการ Apoptosis เช่นกัน โดยการกระตุ้นวิถีภายนอกหรือวิถีตัวรับการตายผ่านการทำงานของเอนไซม์ Caspase

ลักษณะทางสัณฐานวิทยา (Morphology) ของเซลล์ที่เกิด Apoptosis

การตายของเซลล์แบบ Apoptosis มักจะเกิดขึ้นกับเซลล์เพียงตัวเดียว (Single cell) และเซลล์ข้างเคียงจะยังคงปกติอยู่ โดยการตายของเซลล์แบบนี้จะไม่เหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองด้วยการอักเสบอีกด้วย เซลล์ที่เกิดการตายแบบ Apoptosis จะมีการเปลี่ยนแปลงดังนี้คือ ในระยะแรกรอยต่อระหว่างเซลล์ปกติกับเซลล์ที่เกิด Apoptosis (Intercellular junctions) จะถูกทำลาย เริ่มเกิดการเกาะกลุ่มกันของโครมาติน (Chromatin) ในนิวเคลียสของเซลล์ที่เกิด Apoptosis นั้น ต่อมาเซลล์ที่เกิด Apoptosis จะหดตัวลงทำให้มีขนาดของเซลล์เล็กลง ไซโตพลาสซึมติดสีชมพูเข้มมากขึ้นเมื่อย้อมด้วยสี Haematoxylin และ Eosin (H&E staining) และ Chromatin จะเกาะกลุ่มกันที่บริเวณขอบของนิวเคลียส พร้อมกันนี้เอนไซม์ Endonuclease จะถูกกระตุ้นให้ทำงานและส่งผลให้นิวเคลียสของเซลล์ที่เกิด Apoptosis แตกออกเป็นส่วนตัวเล็กๆ (ดูรายละเอียดในหัวข้อ “กลไกการเกิด Apoptosis”) อย่างไรก็ตามส่วนประกอบต่างๆ ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ (Organelles) รวมถึงไมโทคอนเดรียด้วยจะยังไม่มีการถูกทำลายแต่อย่างใด ซึ่งแตกต่างจากการตายของเซลล์แบบ Necrosis ที่จะเกิดการทำลาย Organelles

หลังจากนั้นเซลล์ที่เกิด Apoptosis จะปรากฏการโป่งพองเป็นตุ่ม (Bleb) ของเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วเยื่อหุ้มเซลล์นี้จะโอบล้อม Organelles ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมและ/หรือเศษของนิวเคลียสที่แตกออก จนกลายเป็นถุงขนาดเล็กจำนวนมากที่เรียกว่า “*Apoptotic bodies*” ซึ่งในเวลาต่อมา Apoptotic bodies เหล่านี้ก็จะถูกกลืนกิน (Phagocytosis) โดยเซลล์ Macrophages^(9,26,30)

ความแตกต่างระหว่างการตายของเซลล์แบบ Necrosis กับแบบ Apoptosis⁽³¹⁾

1. การตายของเซลล์แบบ Necrosis

กระบวนการตายของเซลล์แบบ Necrosis จะมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ

- การตายของเซลล์เกิดขึ้นอย่างไม่คาดคิด (Accidental cell death)
- เซลล์ที่อยู่ในบริเวณเดียวกันจะมีการตายของเซลล์เกิดขึ้นร่วมด้วย
- เซลล์ที่ตายจะเกิดการบวมของเซลล์ (Cell swelling)
- เซลล์ที่ตายเกิดการโป่งพองเป็นตุ่มของเยื่อหุ้มเซลล์ แต่จะไม่มี Organelles อยู่ในนั้น
- เซลล์ที่ตายจะเกิดการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (Phospholipase) ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำลายมากขึ้น และเอนไซม์โปรตีเอส (Protease) ทำให้เซลล์มีการบวมมากยิ่งขึ้น
- เซลล์ที่ตายจะมีการบวมและการเสียหายของไมโทคอนเดรีย
- เซลล์ที่ตายจะก่อให้เกิดการขาดแคลนสารให้พลังงานแก่เซลล์ [Adenosine triphosphate (ATP)] และการหยุดชะงักกระบวนการเผาผลาญสารอาหาร (Metabolism)
- Chromatin ในนิวเคลียสของเซลล์ที่ตายจะรวมตัวกันเป็นกลุ่มเล็กๆ
- เกิดการย่อยสลายของสารพันธุกรรมแบบไม่จำเพาะเจาะจง (Random DNA degradation) ในนิวเคลียสของเซลล์ที่ตาย

- เซลล์ที่ตายถูกทำให้แตกสลาย (Cell lysis) และมีการปล่อยสารต่างๆ ที่อยู่ภายในเซลล์นั้นออกมา
- บริเวณที่มีเซลล์ตายจะมีการอักเสบ (Inflammation) เกิดขึ้นร่วมด้วย
- บริเวณที่มีเซลล์ตายจะถูกแทนที่ด้วยการเกิดแผลเป็น (Scarring)

2. การตายของเซลล์แบบ Apoptosis

กระบวนการตายของเซลล์แบบ Apoptosis จะมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ

- การตายของเซลล์เป็นการกำจัดเซลล์ที่ไม่ต้องการ โดยเป็นกระบวนการที่อยู่ภายใต้การควบคุมของร่างกาย
- เซลล์ที่ตายจะเกิดขึ้นเพียงเซลล์เดียว ไม่เกี่ยวข้องกับเซลล์ที่อยู่ข้างเคียง
- เซลล์ที่ตายจะเกิดการหดตัว (Cell shrinkage) ทำให้เซลล์มีขนาดเล็กลง
- เซลล์ที่ตายไม่ปรากฏการฉีกขาดของเยื่อหุ้มเซลล์ แต่จะเกิดการโป่งพองเป็นตุ่มของเยื่อหุ้มเซลล์และมี Organelles ขนาดใหญ่อยู่ในนั้น
- เซลล์ที่ตายจะเกิดการซึมผ่านผนังของไมโทคอนเดรียเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ
- เซลล์ที่ตายจะยังคงมีการสร้าง ATP และการสังเคราะห์โปรตีนอยู่เช่นเดิม
- นิวเคลียสของเซลล์ที่ตายจะรวมตัวกันแน่นมากขึ้นและขอบของนิวเคลียสเกิดเป็นรอยหยัก (Nuclear condensation and lobulation)
- เกิดการย่อยสลายของสารพันธุกรรมที่อยู่ระหว่างหน่วยย่อยของโครโมโซม (Chromosome) (Internucleosomal DNA degradation) ในนิวเคลียสของเซลล์ที่ตาย
- เซลล์ที่ตายจะเกิดการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ Caspase ทำให้เซลล์แตกย่อยเป็นชิ้นเล็กๆ และกลายเป็น Apoptotic bodies
- บริเวณที่มีเซลล์ตายจะไม่มีอาการอักเสบเกิดขึ้นร่วมด้วย
- บริเวณที่มีเซลล์ตายจะไม่ถูกแทนที่ด้วยการเกิดแผลเป็น

กระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy)

กระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) เป็นผลจากการย่อยสลายส่วนประกอบภายในเซลล์ด้วยเอนไซม์จากไลโซโซม (Lysosomal digestion) ของเซลล์นั่นเอง โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้นเพื่อให้ร่างกายยังสามารถได้รับสารอาหารและพลังงานที่จะช่วยให้มีชีวิตต่อไปได้ขณะอยู่ในภาวะทุพโภชนาการ ซึ่งจะเริ่มต้นด้วยการสร้างถุงที่มีส่วนประกอบจาก ER หุ้ม Organelles ต่างๆ ที่อยู่ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ [Endoplasmic reticulum (ER) – derived autophagic vacuole] ต่อมาถุงนี้จะไปเชื่อมรวมกับ Lysosome กลายเป็น Autophagolysosome แล้วเอนไซม์ของ Lysosome ก็จะย่อยสลาย Organelles ที่อยู่ในนั้นเพื่อใช้เป็นแหล่งสารอาหารของเซลล์ในร่างกายต่อไป ในบางครั้งกระบวนการนี้จะเกิดขึ้นในเซลล์ที่มีการฝ่อของเนื้อเยื่อ (Atrophy) เพื่อให้เซลล์ของเนื้อเยื่อที่เกิดการปรับตัวแบบนี้ยังมีชีวิตอยู่ได้ อย่างไรก็ตาม เซลล์ที่อยู่ในภาวะอดอยากไม่สามารถใช้กระบวนการ Autophagy เพื่อการต่อชีวิตได้เป็นระยะเวลานาน เพราะในที่สุดเซลล์เหล่านี้ก็จะเข้าสู่การตายของเซลล์

สำหรับเซลล์มะเร็งที่สามารถมีชีวิตอยู่ได้ภายในร่างกายของผู้ป่วย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะเกิดภาวะขาดสารอาหารอย่างรุนแรงก็ตามนั้น เชื่อว่าเซลล์มะเร็งใช้กระบวนการ Autophagy เสมือนอยู่ในสภาวะการจำศีลภายในร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งกระบวนการนี้อาจทำให้เซลล์มะเร็งมีความทนทานต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีอีกด้วย เนื่องจากยาและรังสีที่ใช้รักษามะเร็งมักจะมีผลในการฆ่าเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวอยู่

ตลอด ดังนั้นหากเซลล์มะเร็งมีชีวิตอยู่ในร่างกายอย่างหนึ่งเฉยด้วยกระบวนการ Autophagy ก็จะทำให้เซลล์มะเร็งเหล่านี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหรือรังสีที่ให้แก่ผู้ป่วยนั่นเอง⁽⁷⁾

การตายของร่างกายหรือการเสียชีวิต (Somatic death)

การตายของร่างกายหรือการเสียชีวิต (Somatic death) หมายถึง การที่บุคคลไม่สามารถแสดงการสื่อสารหรือการมีปฏิสัมพันธ์โดยเจตนาด้วยวิธีการใดก็ตามกับสิ่งต่างๆ ที่อยู่แวดล้อมได้อีกเลย ทั้งนี้บุคคลผู้นั้นจะปรากฏลักษณะของการไม่มีสติสัมปชัญญะและการไม่รับรู้อย่างถาวรถึงความมีอยู่ของตัวตนและทุกสิ่งบนโลกใบนี้⁽²⁾

การเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่แสดงถึงการเสียชีวิตอย่างแน่นอน

เมื่อบุคคลใดก็ตามเสียชีวิตจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่สำคัญซึ่งบ่งบอกว่าบุคคลผู้นั้นสิ้นชีพแล้วอย่างแน่นอน ดังนี้คือ รอยจ้ำแดงตามผิวหนังส่วนล่างของร่างกาย [Livor mortis (Post-mortem lividity or Post-mortem hypostasis)] สภาพแข็งทื่อของร่างกาย (Rigor mortis) และ การเน่าสลายของร่างกาย (Putrefaction)⁽¹⁾

1. รอยจ้ำแดงตามผิวหนังส่วนล่างของร่างกาย [Livor mortis (Post-mortem lividity or Post-mortem hypostasis)]

เมื่อหัวใจหยุดเต้นและร่างกายอยู่ในภาวะการเสียชีวิตเป็นที่เรียบร้อยแล้ว เม็ดเลือดแดงที่อยู่ในหลอดเลือดจะค่อยๆ ตกตามแรงดึงดูดของโลกและสะสมภายในหลอดเลือดฝอย (Capillary) ที่ผิวหนังของศพ หากศพอยู่ในท่านอนหงายก็จะพบรอยจ้ำแดงอยู่ที่ผิวหนังของศพบริเวณแผ่นหลังและด้านหลังของแขนและขาตนเอง⁽⁴⁾ ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้จะเริ่มปรากฏให้เห็นได้ภายหลังจากการเสียชีวิตไปแล้วประมาณ 1 – 2 ชั่วโมง และจะปรากฏเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนเห็นอย่างชัดเจนทั่วทั้งร่างกายของศพเมื่อเสียชีวิตแล้วประมาณ 6 – 12 ชั่วโมง⁽¹⁾

2. สภาพแข็งทื่อของร่างกาย (Rigor mortis)

เมื่อเสียชีวิตระดับของสาร ATP ที่อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อต่างๆ ของร่างกายจะค่อยๆ ลดลง จนกระทั่งระดับของสาร ATP ที่อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อน้อยกว่าร้อยละ 85 จากค่าปกติ ซึ่งจะทำให้กล้ามเนื้อเริ่มหดตัวและแข็งตัวเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ⁽⁴⁾ โดยภายใน 2 – 4 ชั่วโมงภายหลังจากการเสียชีวิตจะปรากฏการแข็งตัวของกล้ามเนื้อลายของขากรรไกรเป็นที่แรก และเมื่อเสียชีวิตไปแล้วประมาณ 6 – 8 ชั่วโมงจะเกิดการแข็งทื่อทั่วทั้งร่างกายของศพ⁽¹⁾ รวมถึงสามารถพบว่าขนตามผิวหนังของศพมีการลุกชันขึ้นมาได้อีกด้วย สำหรับการเกิดขนลุกที่ผิวหนังของศพนี้เป็นผลจากการหดตัวของกล้ามเนื้อลายชื่อ “Arrector pili” ซึ่งอยู่ตรงบริเวณโคนของเส้นขนตามผิวหนัง โดยขณะมีชีวิตอยู่นั้นเมื่อรู้สึกหนาวกลัวกล้ามเนื้อนี้จะหดตัวทำให้เกิดอาการขนลุกนั่นเอง⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตามภายหลังจากการเสียชีวิตประมาณ 2 – 4 วันสภาพแข็งทื่อของศพก็จะหายไป ทำให้ศพกลับมาอยู่ในสภาพอ่อนตัวดังเดิม⁽¹⁾

3. การเน่าสลายของร่างกาย (Putrefaction)

การเน่าสลายของศพเกี่ยวข้องกับการสลายตัวของเซลล์ต่างๆ ในเนื้อเยื่อของร่างกาย (Autolysis) ร่วมกับการที่แบคทีเรียซึ่งอาศัยอยู่ในร่างกายขณะที่ยังมีชีวิตโดยเฉพาะภายในลำไส้ใหญ่ เกิด

การเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ พร้อมกับมีการผลิตแก๊สไฮโดรเจนซัลไฟด์ [Hydrogen sulphide (H₂S)] และแก๊สแอมโมเนีย (Ammonia)⁽⁴⁾ ซึ่งเมื่อแก๊ส H₂S ที่ถูกผลิตขึ้นมานั้นได้ ซึบซาบผ่านเข้าไปในหลอดเลือดทุกเส้น กลุ่มอะตอม Sulphide (S²⁻) จะรวมตัวกับฮีโมโกลบิน (Haemoglobin) ในเลือดเกิดเป็นสารซัลไฟโหมโกลบิน (Sulphaemoglobin) จึงทำให้เห็นหลอดเลือดตาม ผิวหนังทั่วทั้งร่างของศพนั้นเป็นลายเส้นสีเขียวคล้ำคล้ายลายของหินอ่อน (Marbling)^(2,4) อีกทั้งสีของ ผิวหนังบริเวณท้องน้อยด้านขวาของศพก็จะเริ่มกลายเป็นสีเขียวเป็นที่แรก จากนั้นผิวหนังของศพก็จะ ค่อยๆ เปลี่ยนเป็นสีเขียวทั่วร่าง อนึ่งศพจะเกิดการบวมอืด (Bloating) อย่างมากและมีกลิ่นเหม็นอย่าง รุนแรงอันเนื่องจากการผลิตแก๊สของแบคทีเรียดังกล่าวข้างต้นนั่นเอง⁽⁴⁾

สรุป

- สาเหตุของการตายของเซลล์โดยทั่วไป (Necrosis) ได้แก่ การขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย ภาวะพร่องออกซิเจน การติดเชื้อ โรคภูมิคุ้มกันตนเอง การได้รับสารพิษ การได้รับรังสี โดยสามารถแบ่งออก ได้เป็น 6 ชนิด ดังนี้คือ Coagulative necrosis, Gangrenous necrosis (Gangrene), Colliquative (Liquefactive) necrosis, Fibrinoid necrosis, Caseous necrosis และ Fat necrosis
- การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (Apoptosis) เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า “Programmed cell death” เนื่องจากการตายของเซลล์ที่ถูกกำหนดไว้แล้วตามธรรมชาติของร่างกาย โดยทั่วไปการเกิด Apoptosis นี้สามารถพบได้ทั้งในกระบวนการทางสรีรวิทยาปกติของร่างกาย (Physiologic apoptosis) และในขณะที่ร่างกายเกิดพยาธิสภาพ (Pathologic apoptosis)
- เซลล์ที่ตายแบบ Necrosis จะเกิดการตายและการเสียหายที่ของ Mitochondria แต่การตายของเซลล์ แบบ Apoptosis นั้นเป็นผลจากการมีสารประกอบโปรตีนซึมผ่านผนังของ Mitochondria เพิ่มขึ้น
- การกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) เป็นผลจากการย่อยสลายส่วนประกอบภายในเซลล์ด้วย เอนไซม์จาก Lysosome ของเซลล์นั่นเอง
- ภายหลังจากเสียชีวิต (Somatic death) จะปรากฏการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่สำคัญดังนี้คือ รอยจ้ำ แดงตามผิวหนังส่วนล่างของร่างกาย [Livor mortis (Post-mortem lividity or Post-mortem hypostasis)] สภาพแข็งทื่อของร่างกาย (Rigor mortis) และ การเน่าสลายของร่างกาย (Putrefaction)

เอกสารอ้างอิง

- (1). Dettmeyer RB, Verhoff MA, Schütz HF. 3.1 Death. Forensic Medicine: Fundamentals and Perspectives Germany: Springer; 2014. p. 34-35.
- (2). Payne-James J, Jones R, Karch SB, Manlove J. Chapter 3: The medical aspects of death. Simpson's Forensic Medicine. Thirteenth ed. India: Hodder Arnold - An Hachette UK Company; 2011. p. 24-34.
- (3). Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ 2018 Mar;25(3):486-541.
- (4). Madea B, Henssge C, Reibe S, Tsokos M, Kernbach-Wighton G. Chapter 7: Postmortem Changes and Time Since Death. In: Madea B, editor. Handbook of Forensic Medicine. First ed. United Kingdom: Wiley Blackwell; 2014. p. 75-133.

- (5). McCance KL, Grey TC, Rodway G. Cellular Injury. In: McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS, editors. Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children. Seventh ed. Canada: Elsevier Mosby; 2014. p. 54-88.
- (6). Cell Injury, Disease, and Death. In: McConnell TH, Paulson VA, Valasek MA, editors. The Nature of Disease: pathology for the health professions. Second ed. China: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 20-35.
- (7). Chapter 2: Cell Injury, Cell Death, and Adaptations. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology. Tenth ed. Canada: Elsevier; 2018. p. 31-54.
- (8). Cobb JP, Hotchkiss RS, Karl IE, Buchman TG. Mechanisms of cell injury and death. *Br J Anaesth* 1996 Jul;77(1):3-10.
- (9). Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J, Johnson GT. Chapter 46: Programmed Cell Death. *Cell Biology*. Third ed. United States of America: Elsevier; 2017. p. 797-815.
- (10). Reisner HM. Chapter 2: Cell Injury, Cell Death, and Aging. In: Reisner HM, editor. *Pathology: A Modern Case Study*: McGraw-Hill Education: Lange; 2015. p. 21-43.
- (11). Strayer DS, Rubin E. Cell Death. In: Strayer DS, Rubin E, Saffitz JE, Schiller AL, editors. *Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Seventh ed. China: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 33-53.
- (12). Young B, Stewart W, O'Dowd G. Chapter 1: Cellular responses to injury. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. Fifth ed.: Churchill Livingstone: Elsevier; 2011. p. 2-11.
- (13). Schropfer E, Rauthe S, Meyer T. Diagnosis and misdiagnosis of necrotizing soft tissue infections: three case reports. *Cases J* 2008 Oct 20;1(1):252-1626-1-252.
- (14). Johnson AC, McNabb AR, Rossiter RJ. Concentration of lipids in the brain of infants and adults. *Biochem J* 1949;44(4):494-498.
- (15). Leuze C, Aswendt M, Ferenczi E, Liu CW, Hsueh B, Goubran M, et al. The separate effects of lipids and proteins on brain MRI contrast revealed through tissue clearing. *Neuroimage* 2017 Aug 1;156:412-422.
- (16). Strayer DS, Rubin E. Mechanisms and Morphology of Cell Injury. In: Strayer DS, Rubin E, Saffitz JE, Schiller AL, editors. *Rubin's Pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Seventh ed. China: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 4-33.
- (17). Choi SW, Lew S, Cho SD, Cha HJ, Eum EA, Jung HC, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa presented with digital gangrene: a case report. *J Korean Med Sci* 2006 Apr;21(2):371-373.
- (18). Livasy CA. Benign Breast Disease: Inflammatory Lesions - Fat Necrosis. In: Reisner HM, editor. *Pathology: A Modern Case Study*: McGraw-Hill Education: Lange; 2015. p. 437-438.
- (19). Stevens A, Lowe J. Inflammatory Disorders of the Breast. *Pathology*. Second ed.: Mosby; 2000. p. 421-422.

- (20). Abrams J, Telford WG, Rollins L. The many roads to cell death: discriminating between apoptosis, necrosis & autophagy. *DDW* 2014;41-46.
- (21). Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH. Apoptosis. The role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990 Mar;136(3):593-608.
- (22). Bright J, Khar A. Apoptosis: programmed cell death in health and disease. *Biosci Rep* 1994 Apr;14(2):67-81.
- (23). Cohen JJ. Apoptosis. *Immunol Today* 1993 Mar;14(3):126-130.
- (24). Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007 Jun;35(4):495-516.
- (25). Haake AR, Polakowska RR. Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J Invest Dermatol* 1993;101(2):107-112.
- (26). Stevens A, Lowe J. *Cell Biology of Growth Adaptation. Pathology. Second ed.:* Mosby; 2000. p. 18-22.
- (27). Tamiru Y, Abebe N, Kebede A. Review on mechanisms of regulating apoptosis in animal cells. *WJBPS* 2017;2:33-38.
- (28). Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. Control of Cell Numbers and Cell Size. *Essential Cell Biology. Fourth ed. United States of America: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2014. p. 633-641.*
- (29). Starr C, McMillan B. 17.4 How the Early Embryo Develops. *Human Biology. Eighth ed. Canada: Brooks/Cole, Cengage Learning; 2010. p. 334-335.*
- (30). Young B, O'Dowd G, Woodford P. Programmed cell death. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. Sixth ed. United States of America: Elsevier, Churchill Livingstone; 2014. p. 42-43.*
- (31). Lemasters JJ. Chapter 1: Molecular Mechanisms of Cell Death. In: Coleman WB, Tsongalis GJ, editors. *Essential Concepts in Molecular Pathology China: Elsevier; 2010. p. 3-14.*