ASIAN ARCHIVES OF PATHOLOGY

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ROYAL COLLEGE OF PATHOLOGISTS OF THAILAND

Volume 1
Number 1
January – March 2019

Print ISSN: 1905-9183
Online ISSN: 2673-0499

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Dr Chetana Ruangpratheep
MD, FRCPath (Thailand), MSc, PhD
Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, Thailand

Associate Editors

- **Associate Professor Dr Mongkol Kunakorn**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
- **Associate Professor Dr Theerapong Krajaejun**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
- **Assistant Professor Dr Thirayost Nimmanon**
  MD, FRCPath (Thailand), MRes, PhD
  Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, Thailand
- **Assistant Professor Dr Wisarn Worasuwannarak**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
- **Dr Anirut Worawat**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
- **Dr Panuwat Chutivongse**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Editorial Consultant

Professor Dr Vorachai Sirikulchayanonta
MD, FRCPath (Thailand)
Rangsit University, Pathumtani, Thailand

ABOUT THE JOURNAL

Aims and Scope

Asian Archives of Pathology (AAP) is an open access, peer-reviewed journal. The journal was first published in 2002 under the Thai name "วารสารราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย" and English name "Journal of the Royal College of Pathologists of Thailand". The journal is a publication for workers in all disciplines of pathology and forensic medicine. In the first 3 years (volumes), the journal was published every 4 months. Until 2005, the journal has changed its name to be "Asian Archives of Pathology: The Official Journal of the Royal College of Pathologists of Thailand", published quarterly to expand the collaboration among people in the fields of pathology and forensic medicine in the Asia-Pacific regions and the Western countries.

The full articles of the journal are appeared in either Thai or English. However, the abstracts of all Thai articles are published in both Thai and English languages. The journal features letters to the editor, original articles, review articles, case reports, case illustrations, and technical notes. Diagnostic and research areas covered consist of (1) **Anatomical Pathology** (including cellular pathology, cytopathology, haematopathology, histopathology, immunopathology, and surgical pathology); (2) **Clinical Pathology (Laboratory Medicine)** [including blood banking and transfusion medicine, clinical chemistry (chemical pathology or clinical biochemistry), clinical immunology, clinical microbiology, clinical toxicology, cytogenetics, parasitology, and point-of-care testing]; (3) **Forensic Medicine (Legal Medicine or Medical Jurisprudence)** (including forensic science and forensic pathology); (4) **Molecular Medicine** (including molecular genetics, molecular oncology, and molecular pathology); and (5) **Pathobiology**.

All issues of our journal have been printed in hard copy since the beginning. Around the late 2014, we developed our website (www.asianarchpath.com) in order to increase our visibility. We would like to acknowledge that our journal has been sponsored by the Royal College of Pathologists of Thailand. We have the policy to disseminate the verified scientific knowledge to the public on a non-profit basis. Hence, we have not charged the authors whose manuscripts have been submitted or accepted for publication in our journal.

On the other hand, if any authors request a printed copy of the journal issue containing the articles, each of the copied journals costs 450 bahts for Thai authors and 30 United States dollars (USD) for international authors.

Publication Frequency

Four issues per year

Disclaimer

The Royal College of Pathologists of Thailand and Editorial Board cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in Asian Archives of Pathology. It should also be noted that the views and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect those of The Royal College of Pathologists of Thailand and Editorial Board.

MANUSCRIPT REVIEWERS

- **Professor Dr Aileen Wee**
  MBBS, FRCPath, FRCPA
  National University Hospital, Singapore
- **Professor Dr Eiichi Morii**
  MD, PhD
  Osaka University Hospital, Osaka, Japan
- **Professor Dr Jasvir Khurana**
  MBBS, FCAP
  Temple University, Lewis Katz School of Medicine, Pennsylvania, The United States of America
- **Professor Dr Paisit Paueksakon**
  MD, FRCPath (Thailand), FCAP
  Vanderbilt University School of Medicine, Tennessee, The United States of America
- **Professor Dr Nidhi Chongchitnant**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Bangkok Hospital, Bangkok, Thailand
- **Professor Dr Vorachai Sirikulchayanonta**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Rangsit University, Pathumtani, Thailand
- **Professor Dr Oytip Na-thalang**
  PhD
  Thammasat University Rangsit Campus, Pathumtani, Thailand
- **Associate Professor Dr Phaibul Punyarit**
  MD, FCAP, FRCPath (Thailand)
  Bumrungrad International Hospital, Bangkok, Thailand
- **Assistant Professor Dr Yingluck Visessiri**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
- **Assistant Professor Dr Pasra Arnutti**
  PhD
  Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, Thailand
- **Dr Jutatip Kintarak**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Thammasat University Rangsit Campus, Pathumtani, Thailand

- **Dr Kantang Satayasoontorn**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Army Institute of Pathology, Bangkok, Thailand
- **Dr Mongkon Charoenpitakchai**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, Thailand
- **Dr Sivinee Charoenthammaraksa**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Bumrungrad International Hospital, Bangkok, Thailand
- **Dr Sorranart Muangsomboon**
  MD, FRCPath (Thailand)
  Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

CONTENTS

About the journal ..... **i**
Aims and scope i
Publication frequency i
Disclaimer ii
Manuscript reviewers ..... **iii**

Review Articles **1**
- **Cellular injury** **1**
  Chetana Ruangpratheep
- **Cellular and somatic deaths** **13**
  Chetana Ruangpratheep
- **The basic concepts of carcinogenesis** **29**
  Wittawat Chantkran

Appendix 1: Information for authors **40**
Categories of manuscripts 41
Organisation of manuscripts 43
Proofreading 49
Revised manuscripts 49
Appendix 2: Benefits of publishing with Asian Archives of Pathology **50**
Appendix 3: Submission of the manuscripts **51**
Appendix 4: Contact the journal **52**
Appendix 5: Support the journal **53**

REVIEW ARTICLE

Cellular injury

Chetana Ruangpratheep
Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building,
Phramongkutklao 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 injury is the process through which the cell is unable to maintain its homeostasis in the encounter with injurious stimuli. Generally, the cells with mild injury result in reversible cell damage and there is no cellular death. However, severe cellular injury leads to irreversible change and death of the affected cells.

Keywords: cellular death; cellular homeostasis; cellular injury

การบาดเจ็บของเซลล์

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

การบาดเจ็บของเซลล์ หมายถึง กระบวนการที่เซลล์ในร่างกายไม่สามารถรักษาภาวะธำรงดุลไว้ได้ เมื่อเผชิญกับสิ่งกระตุ้นต่างๆ ที่ก่อภยันตรายต่อเซลล์นั้น โดยทั่วไปเมื่อเซลล์ได้รับบาดเจ็บเพียงเล็กน้อย เซลล์เหล่านี้สามารถฟื้นกลับมาเป็นปกติได้โดยที่ยังไม่ปรากฏการตายของเซลล์ อย่างไรก็ตามหากเซลล์ได้รับบาดเจ็บอย่างรุนแรง เซลล์เหล่านี้จะเข้าสู่การตายของเซลล์และไม่สามารถฟื้นกลับมาเป็นเซลล์ปกติได้เลย

คำสำคัญ: การตายของเซลล์; ภาวะธำรงดุลของเซลล์; การบาดเจ็บของเซลล์

การบาดเจ็บของเซลล์ (Cellular injury) หมายถึง กระบวนการที่เซลล์ในร่างกายไม่สามารถรักษาภาวะธำรงดุล (Homeostasis) ไว้ได้ เมื่อเผชิญกับสิ่งกระตุ้นต่างๆ ที่ก่อภยันตราย (Injurious stimuli) ต่อเซลล์นั้น โดยสิ่งกระตุ้นที่สามารถก่อภยันตรายต่อเซลล์ในร่างกาย ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factors) เชื้อก่อโรค (Infectious agents) ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (Immunological reactions) ปัจจัยทางกล (Mechanical factors) ปัจจัยทางกายภาพ (Physical factors) สารเคมีที่ก่อโรค (Chemical agents) ความไม่สมดุลย์ทางโภชนาการ (Nutritional imbalances) ภาวะพร่องออกซิเจน (Hypoxia) และอนุมูลอิสระ (Free radicals)[1]

ตัวอย่างของสาเหตุและกลไกการเกิดการบาดเจ็บของเซลล์[2]

1. ภาวะบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ (Trauma) เช่น อุบัติเหตุจากการจราจรบนถนน เป็นต้น ก่อให้เกิดการฉีกขาดของเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย
2. การสูดก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (Carbon monoxide inhalation) ก่อให้เกิดการยับยั้งการขนส่งออกซิเจนสู่เซลล์ต่างๆ ของร่างกาย
3. การโดนกรดแก่ (Strong acid) จะทำให้สารประกอบโปรตีนในเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายเกิดการจับตัวกันเป็นก้อนลิ่ม (Coagulation) จนเนื้อเยื่อบริเวณที่โดนกรดนั้นเสียสภาพการทำงานตามปกติไป
4. การได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด (Paracetamol overdose) จะก่อให้เกิดสารประกอบทางเคมีที่เป็นผลจากกระบวนการเปลี่ยนสภาพของยาในร่างกาย ซึ่งสารเคมีเหล่านี้จะจับกับสารโปรตีนและสารไลโปโปรตีน (Lipoproteins) ในเซลล์ตับ จนทำให้เซลล์ตับเกิดการเสียหน้าที่ได้
5. การติดเชื้อแบคทีเรียจะก่อให้เกิดความผิดปกติต่างๆ ของร่างกายอันเป็นผลจากสารพิษและเอนไซม์ที่เชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดปล่อยออกมา
6. การได้รับรังสีก่อประจุ (Ionising radiation) เช่น รังสีเอกซ์ (X-rays) เป็นต้น จะก่อให้เกิดการทำลายสารพันธุกรรม [Deoxyribonucleic acid (DNA)] ของเซลล์ต่างๆ ในเนื้อเยื่อของร่างกายที่โดนการฉายรังสี

โดยปกติแล้วการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ใดก็ตามขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของสิ่งกระตุ้นที่ก่อภยันตรายต่อเซลล์นั้น กล่าวคือหากสิ่งกระตุ้นนั้นก่อให้เกิดการบาดเจ็บเพียงเล็กน้อย (Mild injury) ต่อเซลล์ เมื่อกำจัดสิ่งกระตุ้นที่เป็นสาเหตุให้เซลล์เกิดการบาดเจ็บเพียงเล็กน้อยออกไป เซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บแบบนี้ก็จะสามารถฟื้นกลับมาเป็นปกติได้โดยที่ยังไม่ปรากฏการตายของเซลล์ ซึ่งเรียกการบาดเจ็บของเซลล์ชนิดนี้ว่า "**Reversible (Non-lethal) cellular injury**" โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เป็นลักษณะใดลักษณะหนึ่งดังนี้คือ ***Cloudy swelling***, ***Hydropic change (Vacuolar degeneration)*** หรือ ***Fatty change*** หากเซลล์ที่เกิดการบาดเจ็บเพียงเล็กน้อยในตอนแรก ต่อมาได้รับสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บอย่างรุนแรงมากยิ่งขึ้น (Severe injury) หรือเซลล์ได้รับสิ่งกระตุ้นที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บอย่างรุนแรงตั้งแต่แรกเริ่มเลย ซึ่งเซลล์ที่เกิดการบาดเจ็บแบบนี้จะเข้าสู่การตายของเซลล์ (Cellular death) เลย ถึงแม้ว่าจะสามารถกำจัดสิ่งกระตุ้นที่เป็นสาเหตุให้เซลล์เกิดการบาดเจ็บอย่างรุนแรงและเข้าสู่ระยะแรกของกระบวนการตายของเซลล์แล้วก็ตาม เซลล์เหล่านี้ก็ไม่สามารถฟื้นกลับมาเป็นเซลล์ปกติได้เลย จึงเรียกการบาดเจ็บของเซลล์ที่มีลักษณะรุนแรงแบบนี้จนเกิดการตายของเซลล์ว่า "**Irreversible (Lethal) cellular injury**" ซึ่งเซลล์ที่ได้รับการบาดเจ็บอย่างรุนแรงจะปรากฏลักษณะดังต่อไปนี้คือ ***Pyknosis***, ***Karyorrhexis***, ***Karyolysis*** หรือ ***Ghost cells***[3,4]

อนึ่งหากสิ่งกระตุ้นก่อให้เกิดภยันตรายต่อเซลล์แบบเรื้อรังแต่ไม่รุนแรง (Chronic mild injury) การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่เกิดขึ้นจะถูกจัดอยู่ในประเภท Reversible (Non-lethal) cellular injury แต่เซลล์จะปรากฏลักษณะที่แตกต่างไปจากที่กล่าวไว้ข้างต้นคือ อาจเกิดการสะสมของสารต่างๆ ภายในเซลล์ (**Intracellular accumulations**) ที่ได้รับบาดเจ็บนั้น เช่น สารไขมัน (Lipid) สารโปรตีน สารไกลโคเจน (Glycogen) หรือรงควัตถุ (Pigments) เป็นต้น ในอีกทางหนึ่งเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บแบบเรื้อรังแต่ไม่รุนแรงนี้อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า "**การปรับตัวของเซลล์ (Cellular adaptations)**" ซึ่งจะปรากฏลักษณะที่แตกต่างกันดังต่อไปนี้คือ ***การฝ่อของเซลล์ (Atrophy) การเพิ่มขนาดของเซลล์จนใหญ่กว่าปกติ (Hypertrophy) การเพิ่มจำนวนของเซลล์ให้มากกว่าปกติ (Hyperplasia) การเปลี่ยนชนิดของเซลล์ (Metaplasia) หรือการเจริญเติบโตอย่างผิดปกติของเซลล์ (Dysplasia)***[3]

<u>กลไกการบาดเจ็บของเซลล์</u>[1,2,4,5]

สิ่งกระตุ้นที่ก่อภยันตรายต่อเซลล์จะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของโครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ (Cell membrane) ไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) และ/หรือนิวเคลียส (Nucleus) ของเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บนั้น

1. ***<u>การเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มเซลล์</u>***
   - เยื่อหุ้มเซลล์ทำหน้าที่ได้ไม่สมบูรณ์ ซึ่งอาจเป็นผลจากสาเหตุดังนี้คือ การทำลายระบบการนำไอออน (Ion) เข้าในเซลล์และการขับไอออนออกนอกเซลล์ (Ion pumps) ของเยื่อหุ้มเซลล์ การทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หรือการทำลายจากสารพิษที่ถูกปล่อยออกมาโดยเชื้อแบคทีเรียก่อโรค
   - การฉีกขาดของเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งอาจเป็นผลจากสาเหตุดังนี้คือ อุบัติเหตุ การทำลายโดยอนุมูลอิสระ หรือการทำลายโดยแรงดันออสโมซิส (Osmotic pressure)
2. ***<u>การเปลี่ยนแปลงที่ไซโตพลาสซึม</u>***
   - การขัดขวางกระบวนการเมตาบอริซึม ซึ่งอาจเป็นผลจากสาเหตุดังนี้คือ การได้รับสารพิษต่อระบบการหายใจ ภาวะพร่องฮอร์โมน (Hormone) การขาดแคลนสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์มีการเจริญเติบโต (Growth factor) หรือการสังเคราะห์โปรตีนถูกทำให้หยุดชะงัก
   - การล้มเหลวในการสร้างพลังงานของเซลล์ ซึ่งอาจเป็นผลจากสาเหตุดังนี้คือ ภาวะพร่องออกซิเจน ความผิดปกติในการทำงานของไมโตคอนเดรีย (Mitochondria) หรือภาวะพร่องน้ำตาลกลูโคส (Glucose) ในเลือด
3. ***<u>การเปลี่ยนแปลงที่นิวเคลียส</u>***
   - การทำลายสารพันธุกรรม (DNA) ซึ่งอาจเป็นผลจากสาเหตุดังนี้คือ การได้รับรังสีก่อประจุ การได้รับยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) หรือการทำลายโดยอนุมูลอิสระ

อย่างไรก็ตาม**สาเหตุซึ่งพบบ่อยและสำคัญที่สุดอันนำไปสู่การเกิดการบาดเจ็บของเซลล์คือ "การขาดเลือดเฉพาะที่ (Ischaemia)"** ซึ่งเป็นผลจากการตีบหรือการอุดกั้นของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อในส่วนต่างๆ ของร่างกาย จึงเกิดภาวะพร่องออกซิเจนที่จะไปเลี้ยงเนื้อเยื่อส่วนปลายต่อหลอดเลือดแดงที่ตีบหรืออุดกั้นนั้น ต่อมาการทำงานของไมโตคอนเดรียก็จะบกพร่องพร้อมกับการลดลงในการผลิตสารให้พลังงานแก่เซลล์ [Adenosine triphosphate (ATP)] ร่วมกับมีการสร้างอนุมูลอิสระออกซิเจน [Reactive oxygen species (ROS)] จำนวนมากขึ้นมาในไมโตคอนเดรีย ซึ่ง ROS เหล่านี้จะถูกปล่อยออกมาจากไมโตคอนเดรียและมีผลต่อเซลล์ดังนี้คือ

(1). เกิดกระบวนการเปอร์ออกซิเดชันของไขมัน (Lipid peroxidation) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ จนทำให้โครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำลาย พร้อมกับเซลล์มีการสูญเสียภาวะธำรงดุลในเวลาต่อมานั่นคือ โซเดียมไอออน (Na^+) จะเข้าสู่เซลล์มากขึ้น โปแทสเซียมไอออน (K^+) จะถูกขับออกนอกเซลล์เพิ่มขึ้น เป็นผลให้ของแรงดันออสโมซิสสูงขึ้น น้ำจึงเข้าสู่เซลล์เพิ่มมากขึ้นเช่นเดียวกัน เกิดการขยายตัวของร่างแหเอนโดพลาสซึมชนิดหยาบ (Rough endoplasmic reticulum) ไรโบโซม (Ribosomes) มีการแยกและกระจายตัวออกจากร่างแหเอนโดพลาสซึมมากขึ้น และขนาดของไมโตคอนเดรียก็จะบวมใหญ่ขึ้นด้วย จึงทำให้เซลล์เกิดการบวมแบบเฉียบพลัน (Acute cellular swelling) และมีขนาดใหญ่ขึ้นนั่นเอง เมื่อนำเนื้อเยื่อที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมาย้อมสี Haematoxylin และ Eosin (H&E) และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบว่า การเปลี่ยนแปลงในระยะแรกนั้นไซโตพลาสซึมมีลักษณะคล้ายกระจกฝ้าเรียกว่า "***Cloudy swelling***" เมื่อเกิดการบาดเจ็บที่เยื่อหุ้มเซลล์เป็นเวลานานมากขึ้น น้ำที่เข้าไปสะสมในไซโตพลาสซึมจนมีลักษณะคล้ายกระจกฝ้านั้นก็จะรวมตัวกัน ทำให้เห็นไซโตพลาสซึมมีลักษณะเป็นช่องว่างใสทรงกลมขนาดเล็กเหมือนหยดน้ำจำนวนมากเรียกว่า "***Hydropic change (Vacuolar degeneration)***" โดยการเปลี่ยนแปลงทั้งสองลักษณะดังกล่าวข้างต้นสามารถพบได้บ่อยในเซลล์เยื่อบุท่อขดส่วนต้นของหน่วยไต (Proximal convoluted tubular epithelial cells) เนื่องจากเป็นเซลล์ที่มีไมโตคอนเดรียอยู่เป็นจำนวนมาก พร้อมกับเป็นส่วนของไตซึ่งทำหน้าที่มากที่สุดในการดูดซึมน้ำและเกลือแร่ต่างๆ ด้วยเช่นกัน ดังนั้นเมื่อเกิดภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงที่ไตจึงเป็นเหตุผลให้สามารถพบการเปลี่ยนแปลงแบบ Cloudy swelling และ Hydropic change (Vacuolar degeneration) ในเซลล์เยื่อบุดังกล่าวได้บ่อยนั่นเอง[6,7]

อนึ่งเมื่อไรโบโซมมีการแยกและกระจายตัวออกจากร่างแหเอนโดพลาสซึมมากขึ้นเรื่อยๆ การสร้างโปรตีนก็จะลดลง ทำให้การขนส่งสารไลโปโปรตีน (Lipoprotein) ออกนอกเซลล์ก็ลดลงเช่นกัน จึงเกิดการสะสมของสารประกอบไขมัน (Lipid) อยู่ภายในไซโตพลาสซึมมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะสารประกอบไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) เนื้อเยื่อมีการสะสมของสารประกอบไขมันในเซลล์เมื่อดูด้วยตาเปล่าจะเห็นเป็นสีเหลือง ทั้งนี้เมื่อนำเนื้อเยื่อดังกล่าวมาผ่านกระบวนการทางมิญชวิทยา (Histology) ซึ่งต้องใช้ทั้งสารละลายเอทานอล (Ethanol) หรือเอทิลแอลกอฮอล์ (Ethyl alcohol) และสารละลายไซลีน (Xylene) จะทำให้สารประกอบไขมันในเซลล์นั้นถูกทำให้ละลายไป ต่อมาเมื่อนำเนื้อเยื่อที่ผ่านกระบวนการทางมิญชวิทยาเรียบร้อยแล้วมาย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบไซโตพลาสซึมมีลักษณะเป็นช่องว่างใสทรงกลม (Clear vacuole) ขนาดใหญ่ ซึ่งจะกดเบียดนิวเคลียสของเซลล์เหล่านี้จนแบนลงและถูกผลักไปอยู่ชิดติดขอบเซลล์อีกด้านหนึ่ง เรียกเซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้ว่า "***Fatty change***" โดยเซลล์จะมีลักษณะคล้ายแหวนตรา (Signet ring cell) ทั้งนี้เซลล์ในร่างกายที่พบการเปลี่ยนแปลงแบบ Fatty change ได้บ่อยที่สุดคือเซลล์ตับ เนื่องจากเซลล์ตับเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของไขมัน (Lipid metabolism) อนึ่งการเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้ก็สามารถพบได้ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์เยื่อบุท่อขดส่วนต้นของหน่วยไตเช่นกัน แม้กระนั้นก็ตามการเกิด Fatty change ในเซลล์ที่มีสาเหตุจากการขาดเลือดเฉพาะที่มักพบบ่อยในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ สำหรับเซลล์ตับจะเกิดการเปลี่ยนแปลงแบบ Fatty change ในกรณีที่ดื่มสุราเป็น

ปริมาณมากอย่างต่อเนื่องกันหลายเดือน หรือเป็นผลอย่างเฉียบพลันเมื่อร่างกายได้รับสารพิษ เช่น สารละลายคาร์บอนเตตราคลอไรด์ [Carbon tetrachloride (CCl_4)] เป็นต้น ส่วนการเปลี่ยนแปลงแบบ Fatty change ในเซลล์เยื่อบุท่อขดส่วนต้นของหน่วยไตมักจะเกิดจากการได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกายทันทีเช่นกัน[3,6,8]

การพบช่องว่างใสทรงกลมในไซโตพลาสซึมของเซลล์อาจเป็นผลจากการสะสมของน้ำหรือไขมันในเซลล์ก็ได้ ซึ่งวิธีการพิสูจน์ว่าเนื้อเยื่อที่มีความผิดปกตินั้นเป็นผลจากการสะสมของน้ำหรือไขมันภายในเซลล์ จะต้องนำชิ้นเนื้อสด (Fresh tissue) ของเนื้อเยื่อดังกล่าวที่ไม่ผ่านการแช่ในสารละลายฟอร์มาลีน (Formalin) และกระบวนการเตรียมเนื้อเยื่อทางมิญชวิทยา มาทำการตัดชิ้นเนื้อด้วยวิธีแช่แข็ง (Frozen section) และย้อมด้วยสีออยล์เรดโอ (Oil Red O) เมื่อนำเนื้อเยื่อที่ผ่านการตัดและการย้อมด้วยวิธีดังกล่าวแล้วมาตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ หากสารที่สะสมอยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์เป็นสารไขมันก็จะเห็นช่องว่างทรงกลมในเซลล์นั้นติดสีแดง[6]

(2). เกิดการดัดแปลงโครงสร้างของโปรตีนที่สร้างขึ้นภายในเซลล์ (Protein modifications) จนทำให้มีการแตกตัว (Breakdown) หรือมีความผิดปกติในการม้วนพับตัว (Misfolding) ของโปรตีนเหล่านั้น ซึ่งนำไปสู่การสูญเสียหน้าที่ของเซลล์หรือการตายของเซลล์ในที่สุด

(3). เกิดการทำลายดีเอนเอ (DNA) จนนำไปสู่การผ่าเหล่า (Mutations) เป็นผลให้เซลล์มีการเจริญเติบโตอย่างผิดปกติและกลายเป็นเซลล์มะเร็ง (Cancer cells) ได้

เมื่อการบาดเจ็บของเซลล์ยังคงเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง พร้อมกับมีการเพิ่มระดับของความรุนแรงของการบาดเจ็บอีกด้วย โดยเฉพาะการบาดเจ็บของเซลล์ที่มีสาเหตุมาจากภาวะพร่องออกซิเจนที่จะไปเลี้ยงเนื้อเยื่อ การผลิตสารให้พลังงานแก่เซลล์ (ATP) ก็จะลดลงเรื่อยๆ ดังนั้นเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บเหล่านี้จึงต้องเพิ่มกระบวนการสลายสารอาหารระดับเซลล์ (Cellular metabolism) ด้วยวิธีไกลโคไลซิส (Glycolysis) เพื่อให้ได้พลังงานเพิ่มขึ้นมากพอกับความต้องการของเซลล์ในขณะที่เกิดการบาดเจ็บนั่นเอง แม้กระนั้นก็ตามกลูโคส (Glucose) ซึ่งเป็นสารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต (Carbohydrate) ที่จะถูกสลายโดยเซลล์ต่างๆ ในร่างกายเพื่อให้เกิดเป็นพลังงานสำหรับนำไปใช้ขับเคลื่อนกระบวนการทำงานของเซลล์ โดยปกติแล้วจะถูกเก็บสะสมอยู่ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ในรูปแบบของสารไกลโคเจน (Glycogen) ด้วยเหตุนี้เมื่อเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บเกิดกระบวนการไกลโคไลซิสเพิ่มมากขึ้น ปริมาณของสารไกลโคเจนที่สะสมอยู่ภายในเซลล์นั้นก็จะลดลงไปเรื่อยๆ เนื่องจากถูกสลายไปเป็นกลูโคสด้วยกระบวนการเมตาบอลิซึมแบบไม่ต้องใช้ออกซิเจน (Anaerobic metabolism) เพื่อเพิ่มพลังงานให้แก่เซลล์ในขณะที่เกิดการบาดเจ็บ ซึ่งในภาวะวิกฤติของเซลล์ดังกล่าวนี้ กลูโคสจะถูกเปลี่ยนสารแลคเตต (Lactate) [สารอนุพันธ์ของกรดแลคติค (Lactic acid)] ในปริมาณที่มากเกินกว่าที่เซลล์จะกำจัดได้ทันต่อการสร้างนั้น สารแลคเตตก็จะคั่งค้างอยู่ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บ ทำให้ค่าพีเฮช (pH) ภายในเซลล์จะมีความเป็นกรดมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของโครมาติน (Chromatin) ในนิวเคลียส[1] เมื่อนำเนื้อเยื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในลักษณะดังกล่าวมาย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเซลล์ของเนื้อเยื่อเหล่านี้มีขนาดเล็กลง ไซโตพลาสซึมติดสีชมพูเข้มมากขึ้น ซึ่งบ่อยครั้งก็สามารถเห็นการติดสีของไซโตพลาสซึมนั้นเป็นสีแดงได้เช่นกัน (Acidophilic / Eosinophilic cytoplasm) สำหรับนิวเคลียสของเซลล์เหล่านี้ก็จะติดสีน้ำเงินเข้มมากขึ้นจนดูเสมือนเป็นสีดำ (Intensely basophilic nucleus) โดยเรียกการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่มีลักษณะทั้งหมดนี้ว่า “***Pyknosis***

(รากศัพท์มาจากการเชื่อมคำในภาษากรีกสองคำคือ คำว่า pyknono แปลว่า ทำให้ข้นขึ้น และคำว่า –osis แปลว่า ภาวะผิดปกติ)"[8]

ในเซลล์ปกติ แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) จะเข้าสู่เซลล์ในปริมาณที่น้อยมาก เมื่อแคลเซียมไอออนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปสู่ไซโตพลาสซึมแล้ว บางส่วนจะจับกับโปรตีนแล้วถูกเก็บสะสมไว้ที่ร่างแหเอนโดพลาสซึมและไมโตคอนเดรีย แคลเซียมไอออนส่วนที่เหลือจะถูกขับออกนอกเซลล์ด้วยกระบวนการซึ่งต้องอาศัย ATP ณ เยื่อหุ้มเซลล์นั้น หากเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ด้วยสาเหตุใดก็ตามอันนำไปสู่การเกิดกระบวนการเปอร์ออกซิเดชันของไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ โครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์ก็จะถูกทำลาย นอกจากโซเดียมไอออนจะเข้าสู่เซลล์มากขึ้นและโปแทสเซียมไอออนจะถูกขับออกนอกเซลล์เพิ่มขึ้นแล้ว แคลเซียมไอออนก็จะเข้าสู่เซลล์เพิ่มมากขึ้นโดยผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ที่ถูกทำลายนั้นด้วยเช่นกัน หากระดับของแคลเซียมไอออนที่เข้าสู่เซลล์นั้นมีปริมาณที่สูงเกินกว่าที่กระบวนการขับแคลเซียมไอนออกนอกเซลล์จะสามารถทำงานได้ทันท่วงที แคลเซียมไอออนอิสระที่อยู่ภายในไซโตพลาสซึมจะกระตุ้นกระบวนการต่างๆ อันเป็นผลเสียต่อเซลล์ดังนี้คือ[1]

(1). เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (Phospholipase) เป็นผลให้มีการสลายไขมันชนิดฟอสโฟไลปิด (Phospholipid) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ดังนั้นเยื่อหุ้มเซลล์จึงถูกทำลายมากขึ้น

(2). เกิดการกระตุ้นเอนไซม์โปรตีเอส (Protease) เป็นผลให้มีการแยกองค์ประกอบของเส้นใยโปรตีนที่เชื่อมโยงกันเป็นร่างแหเพื่อเป็นโครงร่างของเซลล์ (Cytoskeleton) ดังนั้นเซลล์จึงเกิดการบวมได้ง่ายมากขึ้นเมื่อโซเดียมไอออนและน้ำเข้าสู่เซลล์ขณะเกิดการบาดเจ็บของเซลล์

(3). เกิดการกระตุ้นเอนไซม์เอนโดนิวคลีเอส (Endonuclease) เป็นผลให้มีการสลายโครมาตินในนิวเคลียส

(4). เกิดการกระตุ้นเอนไซม์โปรตีนไคเนส (Protein kinase) เป็นผลให้โครมาตินในนิวเคลียสมีการแตกหักเป็นส่วนย่อยๆ (Fragmentation) และเอนไซม์นี้ยังก่อให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphate) ลงบนสารประกอบโปรตีนภายในเซลล์ ซึ่งทำให้มีความผิดปกติของโครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนเหล่านี้ขึ้น

ผลจากการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เอนโดนิวคลีเอสและโปรตีนไคเนสดังกล่าวข้างต้นนี้ เมื่อนำเนื้อเยื่อที่มีการบาดเจ็บของเซลล์อย่างต่อเนื่อง พร้อมกับมีการเพิ่มระดับของความรุนแรงของการบาดเจ็บของเซลล์อีกด้วย มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเซลล์ของเนื้อเยื่อนี้นอกจากจะมีขนาดเล็กลง ไซโตพลาสซึมติดสีชมพูเข้ม/สีแดงมากขึ้นแล้ว นิวเคลียสของเซลล์เหล่านี้ก็จะแตกออกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อย โดยเรียกการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่มีลักษณะทั้งหมดนี้ว่า "***Karyorrhexis*** *(รากศัพท์มาจากการเชื่อมคำในภาษากรีกสองคำคือ คำว่า karyon แปลว่า นิวเคลียส และคำว่า rhexis แปลว่า การแตกออก)"* ยิ่งเมื่อเอนไซม์เอนโดนิวคลีเอสและโปรตีนไคเนสย่อยสลายโครมาตินในนิวเคลียสมากขึ้นเท่าไหร่ การสลายของนิวเคลียสก็จะเปลี่ยนจากการแตกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อยกลายมาเป็นแตกละเอียดเป็นเม็ดเล็กๆ ดั่งเม็ดทราย เมื่อมองด้วยกล้องจุลทรรศน์ก็จะเห็นเป็นเพียงจุดเล็กๆ สีน้ำเงิน/สีดำในเซลล์ที่มีไซโตพลาสซึมติดสีชมพูเข้ม/สีแดง โดยเรียกการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่มีลักษณะดังนี้ว่า "***Karyolysis*** *(รากศัพท์มาจากการเชื่อมคำในภาษากรีกสองคำคือ คำว่า karyon แปลว่า นิวเคลียส และคำว่า lyein แปลว่า การแยก)"* อนึ่งขณะที่เซลล์ผลิต ATP ลดลงเรื่อยๆ ไลโซโซมก็จะค่อยๆ บวมขึ้น พร้อมกับมีการปล่อยเอนไซม์กลุ่มไฮโดรเลส (Hydrolases) ออกจากไลโซโซม จนทำให้เกิดการย่อยสลายตัวเอง [Autodigestion (Autolysis)] ของเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บนั้น โดยเอนไซม์ที่ถูกปล่อยออกจากไลโซโซม (Lysosome) จะทำการย่อยโครงสร้างภายในไซโตพลาสซึมของ

เซลล์ (Organelles) รวมถึงนิวเคลียสที่แตกละเอียดเป็นเม็ดเล็กๆ นั้นด้วย จนในที่สุดเซลล์ที่เกิดการบาดเจ็บและมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้ถือว่าเป็นการตายของเซลล์ (Cellular death) อย่างแน่นอน เมื่อดูเซลล์ที่มีการตายนี้ด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบว่า จะเห็นเพียงรูปร่างเดิมของเซลล์ที่มีไซโตพลาสซึมติดสีชมพูเข้ม/สีแดงเท่านั้น แต่ไม่เห็นนิวเคลียสอยู่ภายในเซลล์นี้เลย เรียกเซลล์ที่ตายแล้วและมีลักษณะดังนี้ว่า "***Ghost cell***"[8]

แม้กระนั้นก็ตามเมื่อเนื้อเยื่อใดเกิดการบาดเจ็บอย่างรุนแรง จนทำให้เซลล์ในเนื้อเยื่อเข้าสู่กระบวนการตายของเซลล์แล้ว โดยจะพบเซลล์มีลักษณะเป็นแบบ Pyknosis, Karyorrhexis, Karyolysis หรือ Ghost cells ผสมปนเปกันในเนื้อเยื่อ ขึ้นอยู่กับว่าแต่ละบริเวณของเนื้อเยื่อนั้นเกิดการตายของเซลล์แบบรวดเร็วหรือแบบค่อยเป็นค่อยไป และขณะที่นำเนื้อเยื่อมาตรวจนั้นเซลล์ที่ตายแล้วกำลังอยู่ในขั้นตอนใด ดังนั้นเมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์จึงไม่จำเป็นที่จะต้องพบว่า เซลล์ที่ตายแล้วของเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บอย่างรุนแรงนี้กลายเป็น Ghost cells ทั้งหมด

<u>การบาดเจ็บจากการไหลย้อนของเลือดภายหลังการขาดเลือดเฉพาะที่ (Ischaemia-Reperfusion Injury)</u>[9-12]

เมื่อเกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อใดก็ตาม จะก่อให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนต่อเนื้อเยื่อนั้นพร้อมกับการลดลงในการผลิต ATP สำหรับเซลล์ ดังนั้นเซลล์ของเนื้อเยื่อเหล่านี้จะดำเนินกระบวนการเมตาบอลิซึมของเซลล์แบบไม่ใช้ออกซิเจน เกิดการสร้างสารแลคเตตคั่งค้างอยู่ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บนั้น ทำให้ค่า pH ภายในเซลล์จะมีความเป็นกรดมากขึ้น ดังนั้นเซลล์จึงต้องรักษาภาวะธำรงดุลด้วยการขับไฮโดรเจนไอออน (H^+) ส่วนเกินออกนอกเซลล์ และนำโซเดียมไอออนกับแคลเซียมไอออนจะเข้าสู่เซลล์มากขึ้น ซึ่งจะเกิดผลเสียต่อเซลล์ดังที่กล่าวแล้วในหัวข้อ "**กลไกการบาดเจ็บของเซลล์**"

เมื่อหลอดเลือดแดงซึ่งเกิดการตีบหรือการอุดกั้นได้รับการแก้ไขให้การไหลของเลือดกลับคืนมา ออกซิเจนก็แพร่เข้าสู่เซลล์เพิ่มขึ้น ทำให้เซลล์สามารถดำเนินกระบวนการเมตาบอลิซึมแบบใช้ออกซิเจน (Aerobic metabolism) ได้เช่นเดิม การสร้างสารแลคเตตก็จะลดลง ทำให้ค่า pH ภายในเซลล์กลับสู่ค่าปกติ อย่างไรก็ตามเลือดที่ไหลกลับเข้ามาอีกครั้งนั้นได้นำอนุมูลอิสระมาด้วย โดยอนุมูลอิสระเหล่านี้จะกระตุ้นการเปิดของช่องที่เยื่อหุ้มชั้นในของไมโตคอนเดรียซึ่งเรียกว่า "***Mitochondrial permeability transition pore (MPTP)***" ซึ่งเซลล์ที่อยู่ในภาวะปกติช่อง MPTP นี้จะถูกปิดอยู่ตลอดเวลา เมื่อช่อง MPTP ถูกเปิดขึ้นมาจะทำให้เกิดการเสียสมดุลในกระบวนการสร้าง ATP ของไมโตคอนเดรีย ดังนั้นเซลล์จึงถูกทำลายเพิ่มขึ้นอีกครั้งร่วมกับผลการทำลายอื่นๆ จากอนุมูลอิสระและจากแคลเซียมไอออนอิสระดังที่กล่าวแล้วในหัวข้อ "**กลไกการบาดเจ็บของเซลล์**" แหล่งที่มาของอนุมูลอิสระในกรณีนี้นอกจากมาพร้อมกับเลือดที่ไหลกลับคืนอีกครั้งแล้ว ยังสามารถมาได้จากการสร้างโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophils) ที่มาพร้อมกับกระแสเลือดซึ่งไหลกลับมานั่นเอง อนึ่งระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแบบคอมพลีเมนต์ (Complement system) ที่มาพร้อมกับกระแสเลือดนี้ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ช่วยทำลายเซลล์มากขึ้น

ตัวอย่างของผู้ป่วยที่มีความเกี่ยวข้องการบาดเจ็บชนิดนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction) และผู้ป่วยภาวะเนื้อสมองตายเหตุขาดเลือด [Brain (Cerebral) infarction] ที่ได้รับการแก้ไขเรื่องการตีบหรือการอุดกั้นของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจหรือเนื้อสมองนั้น

<u>การบาดเจ็บของเซลล์ตับจากสารเคมี</u>

โดยทั่วไปกลไกการบาดเจ็บของเซลล์ตับจากสารเคมีมักจะอธิบายด้วยสาเหตุอันเกิดจากสารเคมี 2 ชนิด นี้คือ สารละลาย CCl_4 และสารละลายเอทิลแอลกอฮอล์ โดยเมื่อร่างกายได้รับสารละลายสองชนิดนี้มากเกินไป ในระยะแรกจะทำให้เนื้อเยื่อและเซลล์ตับเกิดการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า "***Fatty change***" ดังที่กล่าวแล้วในหัวข้อ "**กลไกการบาดเจ็บของเซลล์**"

ในอดีตสารละลาย CCl_4 ถูกใช้เป็นน้ำยาซักแห้ง แต่ปัจจุบันนี้ได้ใช้สารละลายชนิดอื่นทดแทนแล้ว เนื่องจากสารละลาย CCl_4 ก่อให้เกิดการทำลายโอโซน (Ozone) ในชั้นบรรยากาศของโลก ดังนั้นสารตัวนี้จึงถูกใช้เฉพาะในห้องปฏิบัติการวิจัยเพื่อศึกษาเรื่องการบาดเจ็บของตับอย่างเฉียบพลันจากสารเคมี (Chemical-induced acute liver injury) เท่านั้น[13-16] เมื่อสารละลาย CCl_4 เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (Cytochrome P450) จากร่างแหเอนโดพลาสซึมชนิดเรียบ (Smooth endoplasmic reticulum) ในเซลล์ตับ ให้กลายเป็นสารอนุมูลอิสระที่มีชื่อว่า "คลอโรเมทิล (Chloromethyl)" ซึ่งจะทำให้เกิดกระบวนการเปอร์ออกซิเดชันของไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ตับ และการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของเซลล์ที่ตามมาจนเกิดการตายของเซลล์ตับดังที่กล่าวแล้วข้างต้นในหัวข้อ "**กลไกการบาดเจ็บของเซลล์**" นั่นเอง

สำหรับการบาดเจ็บของเซลล์ตับอันเนื่องจากการได้รับสารละลายเอทิลแอลกอฮอล์มากเกินไปนั้นมักพบได้บ่อยในผู้ที่ติดสุราเรื้อรัง โดยเอทิลแอลกอฮอล์จะถูกเปลี่ยนเป็นแปลงในเซลล์ตับเพื่อการขับออกนอกร่างกาย แต่การเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดสารอนุมูลอิสระขึ้นมาด้วย ซึ่งสารอนุมูลอิสระนี้จะก่อให้เกิดกระบวนการเปอร์ออกซิเดชันของไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ตับ และลำดับการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของเซลล์ที่ตามมาจนเกิดการตายของเซลล์ตับเช่นกัน[1]

<u>การบาดเจ็บของเซลล์จากรังสีก่อประจุ</u>

การได้รับรังสีก่อประจุก่อให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ทั้งทางตรงและทางอ้อม การบาดเจ็บโดยตรงนั้นเป็นผลจากการทำลาย DNA ในนิวเคลียส สำหรับการบาดเจ็บของเซลล์โดยอ้อมนั้น รังสีจะทำปฏิกิริยากับน้ำที่อยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์แล้วเกิดสารอนุมูลอิสระขึ้น ซึ่งต่อมาสารอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นนี้ก็จะทำลาย DNA ที่อยู่ในนิวเคลียสนั่นเอง โดยเนื้อเยื่อของร่างกายที่ไวต่อการถูกทำลายด้วยรังสีก่อประจุ ได้แก่ เนื้อเยื่อของระบบทางเดินอาหาร ไขกระดูก ต่อมน้ำเหลือง และรังไข่ ทั้งนี้เนื้อเยื่อของตัวอ่อนในครรภ์ก็มีความไวต่อการถูกทำลายด้วยรังสีเช่นกัน[1]

<u>ลำดับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เมื่อเกิดการบาดเจ็บ</u>[4]

เมื่อเกิดการบาดเจ็บของเซลล์แบบ **Reversible (Non-lethal) cell injury** ซึ่งจะพบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เฉพาะในไซโตพลาสซึมเท่านั้น หากการบาดเจ็บของเซลล์ชนิดนี้ยังคงดำเนินต่อไปเรื่อยๆ จนเลยจุดที่ไม่สามารถหวนกลับได้ (Point of no return) ก็จะเกิดการบาดเจ็บของเซลล์แบบ **Irreversible (Lethal) cell injury** ซึ่งเซลล์ที่เกิดการบาดเจ็บชนิดนี้แล้วก็จะเข้าสู่กระบวนการตายของเซลล์ โดยจะพบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ทั้งในไซโตพลาสซึมและนิวเคลียส นั่นคือเมื่อใดก็ตามที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงของนิวเคลียสเกิดขึ้น เซลล์ดังกล่าวจะไม่สามารถกลับคืนมาเป็นเซลล์ปกติได้อีกเลย ทั้งนี้สามารถพบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่เข้าสู่กระบวนการตายได้ตามลำดับดังนี้คือ การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างขนาดเล็กภายในเซลล์ซึ่งสามารถตรวจพบได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเท่านั้น การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ซึ่งสามารถตรวจพบได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา และการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อซึ่งสามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า

อนึ่งเมื่อเริ่มเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ขึ้นมา การทำหน้าที่ของเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บนั้นก็จะเริ่มลดลงเรื่อยๆ หากเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บเข้าสู่กระบวนการตายของเซลล์แล้ว เซลล์เหล่านี้ก็จะไม่สามารถทำหน้าที่ต่อไปได้ก็จะหายไปในที่สุด

<u>อาการและอาการแสดงของร่างกายเมื่อเกิดการบาดเจ็บของเซลล์</u>[1]

โดยปกติเมื่อเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ขึ้นมาในเนื้อเยื่อใดก็ตามของร่างกาย ก็จะเกิดกระบวนการอักเสบร่วมด้วยเสมอ ซึ่งเป็นการตอบสนองของร่างกายต่อสิ่งกระตุ้นต่างๆ ที่ก่อภยันตรายต่อเซลล์นั่นเอง อาการและอาการแสดงของร่างกายที่สามารถพบได้เมื่อเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ ได้แก่ อาการไข้ (Fever) และอาการเจ็บปวด (Pain) อันเป็นผลจากการกระตุ้นของสารเคมีที่หลั่งออกมาโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เพิ่มจำนวนขึ้นในปฏิกิริยาการอักเสบ ซึ่งผลจากการเกิดไข้ก็จะทำให้ร่างกายเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึมแบบใช้ออกซิเจนเพิ่มมากขึ้นด้วย และอัตราการเต้นของหัวใจก็จะเพิ่มขึ้นตามมา

นอกจากนั้นแล้วเมื่อเยื่อหุ้มเซลล์ถูกทำลายจากการบาดเจ็บของเซลล์ จะเกิดการหลั่งเอนไซม์ต่างๆ ออกมาจากเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บนั้นเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณที่สูงกว่าระดับที่ควรพบในคนปกติทั่วไป ซึ่งเซลล์ของเนื้อเยื่อแต่ละชนิดจะมีการสร้างเอนไซม์ที่จำเพาะต่อการทำงานของเนื้อเยื่อนั้น ตัวอย่างเช่น

- เอนไซม์อะลานีนอะมิโนทรานส์เฟอเรส [Alanine aminotransferase (ALT)] หรือเอนไซม์ซีรัมกลูตาเมต-ไพรูเวตทรานส์อะมิเนส [Serum glutamate-pyruvate transaminase (SGPT)] ถูกสร้างในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์ตับ และเซลล์เยื่อบุผิวของท่อไต
- เอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส [Alkaline phosphatase (ALP)] ถูกสร้างในเซลล์ตับและเซลล์กระดูก
- เอนไซม์อะไมเลส (Amylase) ถูกสร้างในเซลล์เยื่อบุผิวของต่อมในตับอ่อน
- เอนไซม์แอสพาร์เตตอะมิโนทรานส์เฟอเรส [Aspartate aminotransferase (AST)] หรือเอนไซม์ซีรัมกลูตามิค-อ็อกซาโลอะซิติคทรานส์อะมิเนส [Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT)] ถูกสร้างในเซลล์กล้ามเนื้อลาย เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์ตับ เซลล์เยื่อบุผิวของท่อไต และเซลล์เยื่อบุผิวของต่อมในตับอ่อน
- เอนไซม์ครีเอตินินไคเนส [Creatine kinase (CK)] ถูกสร้างในเซลล์กล้ามเนื้อลาย เซลล์สมอง และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ
- เอนไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนส [Lactate dehydrogenase (LDH)] ถูกสร้างในเซลล์กล้ามเนื้อลาย เซลล์ตับ เซลล์เยื่อบุผิวของท่อไต และเซลล์เม็ดเลือดแดง

นั่นคือเมื่อเกิดการอักเสบอย่างเฉียบพลันของตับอ่อน (Acute pancreatitis) สามารถตรวจพบระดับของ Amylase เพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติในกระแสเลือด หรือหากตรวจพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ ALP ในกระแสเลือดมากกว่าปกติ มีความเป็นไปได้ว่าเกิดพยาธิสภาพขึ้นที่ตับหรือกระดูก เป็นต้น

<u>การสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่อ (Pathologic calcification)</u>[1,5]

เมื่อเริ่มเกิดการตายของเซลล์ขึ้นมาที่เนื้อเยื่อใดก็ตาม ไม่ว่าจะเป็นผลจากการขาดเลือดไปเลี้ยง การถูกทำลายจากการติดเชื้อวัณโรคอย่างเรื้อรัง เป็นต้น แคลเซียมไอออนจะเข้าไปสะสมอยู่ในเซลล์ของเนื้อเยื่อเหล่านั้นมากยิ่งขึ้นดังที่กล่าวแล้วข้างต้นในหัวข้อ “**กลไกการบาดเจ็บของเซลล์**” โดยแคลเซียมไอออนเหล่านี้จะจับกับฟอสเฟตไอออน (PO_4^{3-}) ซึ่งมาจากการสลายของสารประกอบโปรตีนขณะเกิดการตายของเซลล์ เกิด

เป็นตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟต (Calcium phosphate) ที่ก่อตัวเพิ่มหนาขึ้นเรื่อยๆ จนทำให้เนื้อเยื่อที่เกิดการตายนี้มีความแข็งมากยิ่งขึ้นด้วย ซึ่งการสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่อที่กำลังตายนี้ ร่างกายยังคงมีกระบวนการเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและระดับของแคลเซียมในกระแสเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ เรียกการสะสมของหินปูนลักษณะนี้ว่า "***Dystrophic calcification***"

อนึ่งการเกิด Dystrophic calcification สามารถพบได้ในเนื้อเยื่อของร่างกายที่เกิดการเสื่อมสภาพ (Degeneration) ตามวัยที่เพิ่มขึ้น เช่น ผนังชั้นในของหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary artery) ลิ้นหัวใจเออออร์ติค (Aortic valve) เป็นต้น ดังนั้นผู้สูงวัยที่เกิดการสะสมของหินปูนขึ้นที่หลอดเลือดแดงโคโรนารี และ/หรือลิ้นหัวใจเอออร์ติคเป็นระยะเวลานาน ก็จะส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงของร่างกายอันเนื่องจากจากการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจ

ในก้อนเนื้องอกก็สามารถพบการเกิด Dystrophic calcification ได้เช่นกัน หากก้อนเนื้องอกนั้นมีขนาดใหญ่ เซลล์ตรงบริเวณส่วนกลางของเนื้องอกนั้นอาจได้รับเลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอจนเกิดการตายขึ้นมาได้ ทั้งนี้เมื่อการสะสมของหินปูนในเนื้องอกเกิดขึ้นซ้อนกันหลายชั้นจนเป็นก้อนกลมจะเรียกว่า "***Psammoma body***"

สำหรับการสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่ออีกลักษณะหนึ่งเรียกว่า "***Metastatic calcification***" เป็นผลจากการที่ร่างกายมีความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของแคลเซียม และมีระดับของแคลเซียมเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติในกระแสเลือด (Hypercalcaemia) ทำให้มีการตกตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟตกระจายทั่วไปในเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย โดยสาเหตุของการเกิด Metastatic calcification ได้แก่ ภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกิน (Hyperparathyroidism) ภาวะวิตามินดีเกิน (Hypervitaminosis D) มะเร็งที่มีการแพร่กระจายมายังกระดูก (Metastatic bone cancers) หรือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukaemia)[17] เป็นต้น

เมื่อนำเนื้อเยื่อที่มีการสะสมของหินปูนประเภทใดก็ตาม มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบตะกอนของแคลเซียมฟอสเฟตปรากฏอยู่ในเนื้อเยื่อ มีลักษณะเป็นก้อนสีม่วงและมีความแววาวขณะทำการปรับความคมชัดของภาพในกล้องจุลทรรศน์อย่างช้าๆ ด้วยปุ่มปรับภาพละเอียด (Fine adjustment knob)

<u>สรุป</u>

- การบาดเจ็บของเซลล์ (Cellular injury) แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ Reversible (Non-lethal) และ Irreversible (Lethal) cellular injury
- เซลล์ที่เกิด Reversible (Non-lethal) cellular injury จะมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ Cloudy swelling, Hydropic change (Vacuolar degeneration) หรือ Fatty change
- เซลล์ที่เกิด Irreversible (Lethal) cellular injury จะนำไปสู่การตายของเซลล์ (Cellular death) โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ Pyknosis, Karyorrhexis, Karyolysis หรือ Ghost cells
- การสะสมของหินปูนในเนื้อเยื่อ (Pathologic calcification) แบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ Dystrophic และ Metastatic calcification
- การเกิด Dystrophic calcification เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์หรือการเสื่อมสภาพ (Degeneration) ของเนื้อเยื่อในร่างกาย โดยร่างกายยังคงมีกระบวนการเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและระดับของแคลเซียมในกระแสเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- เมื่อร่างกายเกิดความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของแคลเซียม และมีระดับของแคลเซียมเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติในกระแสเลือด (Hypercalcaemia) จะส่งผลให้เกิด Metastatic calcification

<u>เอกสารอ้างอิง</u>

(1). 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.

(2). Goepel JR, Bury JP. Cellular Injury. In: Cross SS, editor. Underwood's Pathology: a clinical approach. Sixth ed. China: Churchill Livingstone Elsevier; 2013. p. 80-85.

(3). 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.

(4). Chapter 2: Cell Injury, Cell Death, and Adaptatiions. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins Basic Pathology. Tenth ed. Canada: Elsevier; 2018. p. 31-54.

(5). 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.

(6). 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.

(7). 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.

(8). Descriptive Terms for Abnormal Cells and Tissues. In: Cui D, Naftel JP, Lynch JC, Yang G, Daley WP, Haines DE, et al, editors. Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations. First ed. China: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011. p. 5-10.

(9). Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest 2013 Jan;123(1):92-100.

(10). Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int Rev Cell Mol Biol 2012;298:229-317.

(11). Schoen FJ, Mitchell RN. Myocardial Infarction. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Ninth (Professional) ed. Canada: Elsevier Saunders; 2015. p. 540-550.

(12). Xia Z, Li H, Irwin MG. Myocardial ischaemia reperfusion injury: the challenge of translating ischaemic and anaesthetic protection from animal models to humans. Br J Anaesth 2016 Sep;117 Suppl 2:ii44-ii62.

(13). Peng X, Dai C, Liu Q, Li J, Qiu J. Curcumin Attenuates on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice via Modulation of the Nrf2/HO-1 and TGF-beta1/Smad3 Pathway. Molecules 2018 Jan 19;23(1):10.3390/molecules23010215.

(14). Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. Lab Anim 2015 Apr;49(1 Suppl):4-11.

(15). Sherry D, McCulloch A, Liang Q, Reimann S, Newman PA. Current sources of carbon tetrachloride (CCl_4) in our atmosphere. Environ Res Lett 2018 25 January 2018;13:1-7.
(16). Yang BY, Zhang XY, Guan SW, Hua ZC. Protective Effect of Procyanidin B2 against CCl4-Induced Acute Liver Injury in Mice. Molecules 2015 Jul 3;20(7):12250-12265.
(17). Senba M, Kawai K, Mori N. Pathogenesis of Metastatic Calcification and Acute Pancreatitis in Adult T-Cell Leukemia under Hypercalcemic State. Leuk Res Treatment 2012;2012:128617.

REVIEW ARTICLE

Cellular and somatic deaths

Chetana Ruangpratheep
Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building,
Phramongkutklao 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 อนึ่งในสภาวะการทำงานปกติของร่างกายจะปรากฏการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบตั้งแต่ตัวอ่อนเริ่มมีการเจริญเติบโตขึ้นในครรภ์จนกระทั่งโตเป็นผู้ใหญ่ 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]

<u>การตายของเซลล์ (Cellular death)</u>

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) [สารอนุพันธ์ของกรดแลคติค (Lactic acid)] คั่งค้างอยู่ภายในไซโตพลาสซึม (Cytoplasm) ของเซลล์ ค่าพีเฮช (pH) ภายในเซลล์จะมีความเป็นกรดมากขึ้น ขณะที่เซลล์ผลิต ATP ลดลงเรื่อยๆ ไลโซโซมก็จะค่อยๆ บวมขึ้น และมีการปล่อยเอนไซม์กลุ่มไฮโดรเลส (Hydrolases) ออกจากไลโซโซม อนึ่งขณะที่ร่างกายเกิดภาวะพร่องออกซิเจนต่อเนื้อเยื่อต่างๆ นั้น แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ที่เข้าสู่เซลล์มากขึ้นและกระตุ้นเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส (Phospholipase) เอนไซม์โปรตีเอส (Protease) เอนไซม์เอนโดนิวคลีเอส (Endonuclease) และเอนไซม์โปรตีนไคเนส (Protein kinase) ส่งผลให้เกิดการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ โครงสร้างภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ (Organelles) รวมถึงนิวเคลียส (Nucleus) นั่นคือเกิดการย่อยสลายตัวเอง [Autodigestion (Autolysis)] ของเซลล์ที่ตายนั้นและการเน่าเปื่อยผุผัง (Decay) ของร่างกายในที่สุด[2,4,5] ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวของเซลล์ที่เกิดการตายนั้นจะเห็นได้ว่า เป็นการเปลี่ยนแปลงอันเกิดจากการบาดเจ็บของเซลล์ชนิดที่ไม่สามารถฟื้นกลับมาเป็นเซลล์ปกติ [Irreversible (Lethal) cellular injury] นั่นเอง ทั้งนี้การตายของเซลล์โดยทั่วไปจะถูกเรียกว่า “**Necrosis**”[6-9]

เซลล์ของเนื้อเยื่อแต่ละชนิดในร่างกายจะเกิดการย่อยสลายตัวเองในระยะเวลาที่แตกต่างกัน หากเป็นเซลล์ที่มีการทำงานของเอนไซม์จำนวนมากในขณะที่ยังมีชีวิตอยู่ เซลล์นั้นก็จะมีการย่อยสลายตัวเองได้อย่างรวดเร็วเมื่อเสียชีวิต 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]

<u>ชนิดของการตายของเซลล์โดยทั่วไป (Types of necrosis)</u>[7,10-12]

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

1. ***<u>Coagulative necrosis</u>***

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 ไซโตพลาสซึมติดสีชมพูเข้ม และไม่เห็นนิวเคลียส

2. ***<u>Gangrenous necrosis (Gangrene)</u>***

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 เปียกแฉะ มีสีแดงคล้ำ มีกลิ่นเหม็น และไม่สามารถแยกขอบเขตของเนื้อเยื่อที่ตายออกจากเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ข้างเคียงได้อย่างชัดเจน ผลจากการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยนี้ส่งผลให้ผู้ป่วยมักมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง

2.3. ***Gas gangrene***

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

3. ***<u>Colliquative (Liquefactive) necrosis</u>***

Colliquative (Liquefactive) necrosis เป็นการตายของเซลล์แบบเฉพาะที่และมีสาเหตุเช่นเดียวกับ Coagulative necrosis ทว่าเป็นการตายของเซลล์ที่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อของสมองจากการขาดเลือดไปเลี้ยง[7] ซึ่งเมื่อดูบริเวณเนื้อเยื่อที่ตายของสมองด้วยตาเปล่าจะพบว่า มีลักษณะคล้ายรูปพัดดังที่ปรากฏในเนื้อเยื่อที่มีการตายแบบ 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 บริเวณเนื้อเยื่อที่ตายของสมองนั้นจึงกลายสภาพเป็นลักษณะกึ่งของเหลวนั่นเอง

เมื่อนำเนื้อเยื่อสมองจากบริเวณที่ตายด้วยสาเหตุดังกล่าวข้างต้นมาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าบริเวณเนื้อเยื่อสมองที่ตายนี้จะไม่ปรากฏโครงร่างใดๆ ของเซลล์ประสาทให้เห็น แต่จะเต็มไปด้วยเศษเซลล์ที่ตายแล้วซึ่งติดสีชมพู (Pink-staining cellular debris) และไมโครเกลีย (Microglia) ซึ่งทำหน้าที่กำจัดเศษเซลล์ที่ตายแล้วนั้นด้วยวิธีการกลืนกิน (Phagocytosis) โดยไมโครเกลียที่ทำหน้าที่กลืนกิน (**Phagocytic microglia**) จะมีขนาดใหญ่ รูปร่างกลม ไซโตพลาสซึมใสไม่ติดสีชมพู แต่มีลักษณะคล้ายฟองอากาศเล็กๆ อยู่ภายในไซโตพลาสซึม [Clear foamy (vacuolated) cytoplasm] และนิวเคลียสมีขนาดเล็กลง สำหรับ Phagocytic microglia นั้นสามารถเรียกอีกชื่อหนึ่งได้ว่า "**Gitter cells**"

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

ประสาทที่ตายไป (Neuronal regeneration) จึงทำให้เกิดเป็นช่องว่างที่บริเวณของเนื้อเยื่อสมองที่ตายนั้น สำหรับเนื้อสมองที่เป็นขอบของช่องว่างดังกล่าวจะเต็มไปด้วยเซลล์เกลียที่เพิ่มจำนวนขึ้นจากปฏิกิริยาตอบสนองต่อการถูกทำลายนั่นเอง โดยเฉพาะไมโครเกลียซึ่งทำหน้าที่กำจัดเศษเซลล์ที่ตายแล้ว[12]

นอกจาก Colliquative (Liquefactive) necrosis จะเป็นการตายของเซลล์ที่มีสาเหตุจากการขาดเลือดไปเลี้ยงเป็นระยะเวลานานแล้ว อีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ชนิดนี้ได้คือ การตายของเซลล์ในเนื้อเยื่อที่เกิดการติดเชื้อโดยเฉพาะจากเชื้อแบคทีเรีย แล้วเกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อนั้นด้วย**การอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute inflammation) และมีหนอง (Pus) เกิดขึ้น** ซึ่งเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทสำคัญต่อการอักเสบแบบเฉียบพลันนี้คือ นิวโทรฟิลส์ (Neutrophils) เมื่อนิวโทรฟิลส์ทำหน้าที่กลืนกินเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อนั้น และทำลายเชื้อแบคทีเรียที่ถูกกลืนกินเข้าไปด้วยสารอนุมูลอิสระ [Reactive oxygen species (ROS)] และเอนไซม์ย่อยสลาย (Degradative enzymes) ที่สร้างขึ้นมาภายในไซโตพลาสซึมของนิวโทรฟิลส์[16] จากนั้นนิวโทรฟิลส์เหล่านี้ก็จะเกิดการย่อยสลายตัวเอง จนทำให้เนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียและมีการอักเสบเฉียบพลันตามมานั้น กลายสภาพเป็นของเหลวสีเหลืองหรือเขียวที่มีความหนืด (Viscous fluid) ซึ่งเรียกว่าหนองนั่นเอง สำหรับเนื้อเยื่อที่มีปฏิกิริยาการอักเสบแบบเฉียบพลันเนื่องจากการติดเชื้อจนเกิดเป็นหนองจะถูกเรียกว่า **"ฝี (Abscess)"**

เมื่อนำเนื้อเยื่อที่เป็นฝีมาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าส่วนประกอบของหนองนั้นนอกจากจะมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด**นิวโทรฟิลส์**ที่กำลังจะตายและที่ตายแล้วอยู่เป็นจำนวนมาก ยังประกอบด้วย**เศษเซลล์/เนื้อเยื่อที่ตายแล้ว**ซึ่งจะเห็นเป็นจุดเล็กๆ สีชมพู **ไฟบริน (Fibrin)** (*โปรตีนที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือด*) ซึ่งออกมาจากหลอดเลือดขณะเกิดกระบวนการอักเสบแบบเฉียบพลัน โดยจะเห็นเป็นเส้นใยบางๆ สีชมพู และอาจเห็น**เชื้อโรค**ที่เป็นสาเหตุอีกด้วย[11,12]

4. *Fibrinoid necrosis*

Fibrinoid necrosis เป็นการตายของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับ**โรคภูมิต้านตนเอง (Autoimmune diseases)** เช่น Polyarteritis nodosa (PAN) Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นต้น โดยโรคเหล่านี้จะก่อให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือด (Vasculitis) ซึ่งทำลายคอลลาเจนและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (Smooth muscle cells) ที่เนื้อเยื่อชั้นกลาง (Tunica media) ของหลอดเลือดทุกชนิดและทุกขนาด เมื่อนำเนื้อเยื่อของผู้ป่วยโรคภูมิต้านตนเองที่มีการอักเสบของหลอดเลือดมาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเนื้อเยื่อตลอดเส้นรอบวงของผนังหลอดเลือดจะถูกแทรกด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว และมีวัตถุสีชมพูสดสม่ำเสมอลักษณะคล้ายไฟบริน (**Fibrinoid material**) เข้าไปแทนที่เนื้อเยื่อปกติของผนังหลอดเลือดนั้น โดย Fibrinoid material ถูกสร้างขึ้นจากกระบวนการอักเสบของหลอดเลือด ซึ่งประกอบด้วยสารต่างๆ ได้แก่ โปรตีนจากเซลล์ที่ถูกทำลาย สารจากการสลายตัวของคอลลาเจน สารภูมิต้านทาน (Immunoglobulins) สารโปรตีนจากระบบคอมพลีเมนต์ (Complement system) อัลบูมิน (Albumin) และไฟบริน[7]

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

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

5. ***Caseous necrosis***

Caseous necrosis เป็นการตายของเซลล์ที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อแบคทีเรียสกุลมัยโคแบคทีเรียม (Genus Mycobacterium) โดยเฉพาะ**การติดเชื้อแบคทีเรียที่ก่อวัณโรค (Tuberculosis) ซึ่งมีชื่อว่า *Mycobacterium tuberculosis*** เมื่อนำเนื้อเยื่อที่มีการติดเชื้อดังกล่าวมาตัดและดูลักษณะหน้าตัดของเนื้อเยื่อด้วยตาเปล่า จะพบว่าเนื้อเยื่อที่เกิดการตายชนิดนี้มีสภาพกึ่งแข็ง (Semi-solid) และเป็นสีเหลืองคล้ายเนย เมื่อนำเนื้อเยื่อนี้มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าบริเวณที่เกิด Caseous necrosis นั้นมีลักษณะคล้ายเม็ดทรายละเอียดสีชมพู โดยไม่เห็นเป็นโครงร่างของเซลล์ใดๆ และไม่ปรากฏการรวมตัวกันของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ในบริเวณเนื้อเยื่อที่ตายนี้ด้วย อนึ่ง Caseous necrosis จะถูกล้อมรอบด้วย**การอักเสบแบบเรื้อรังชนิดแกรนูโลมา (Chronic granulomatous inflammation)** ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มเซลล์ฮิสทิโอไซต์ (Histiocytes) ที่อยู่ชิดติดกับบริเวณของ Caseous necrosis และมักจะมีกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocytes) อยู่ชั้นนอกสุดถัดออกมาจากกลุ่มเซลล์ฮิสทิโอไซต์

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) เนื่องจากเกิด**การอักเสบแบบเฉียบพลันของตับอ่อน (Acute pancreatitis)** ซึ่งมักจะเป็นผลจากนิ่วในถุงน้ำดี (Gallstones) หลุดเข้ามาในท่อน้ำดีร่วม (Common bile duct) โดยปกติท่อน้ำดีร่วมนี้จะเปิดเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม (Duodenum) ตำแหน่งเดียวกับท่อของตับอ่อน (Pancreatic duct) เมื่อเกิดนิ่วอุดตันในท่อน้ำดีร่วม (Common bile duct stones) ก็จะทำให้เกิดการอักเสบของท่อน้ำดีร่วมตามมา และการอักเสบที่เกิดขึ้นนี้สามารถลามมายังท่อของตับอ่อนได้เช่นกัน และเกิดการอักเสบของตับอ่อนในที่สุด นอกจากนี้แล้วตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังมักจะเกิดขึ้นได้บ่อยภายหลังจากการดื่มสุราอย่างหนัก ทำให้เซลล์ตับอ่อนถูกทำลายโดยตรงจากแอลกอฮอล์

เมื่อตับอ่อนเกิดการอักเสบอย่างเฉียบพลัน เซลล์ของตับอ่อนจะถูกกระตุ้นให้หลั่งเอนไซม์ไลเปส (Pancreatic lipase) ออกมา ซึ่งเอนไซม์นี้จะทำลายเยื่อหุ้มของเซลล์ไขมันแล้วย่อยสลายไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) ในเซลล์ไขมันให้กลายเป็นกลีเซอรอล (Glycerol) และกรดไขมัน (Fatty acids) โดยกรดไขมันที่เกิดขึ้นนี้จะจับกับแคลเซียมไอออนที่อยู่ในสารน้ำระหว่างเซลล์ (Interstitial fluid) ด้วย**ปฏิกิริยาสปอนิฟิเคชัน (Saponification)** เกิดเป็น**สบู่แคลเซียม (Calcium soap)** หากดูเนื้อเยื่อไขมันรอบตับอ่อนด้วยตาเปล่าจะเห็นบริเวณที่เกิด Fat necrosis มีสภาพนิ่มและมีสีขาวเหมือนชอล์ก (**Soft chalky white areas**) เมื่อนำเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดการตายชนิดนี้มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเซลล์ไขมันบริเวณดังกล่าวมีไซโตพลาสซึมสีชมพูอมฟ้า ซึ่งโดยปกติเซลล์ไขมันของเนื้อเยื่อที่ผ่านกระบวนการทางมิญชวิทยา (Histology) ที่ต้อง

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

6.2. ***Non-enzymatic (Traumatic) fat necrosis***

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

เมื่อนำเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดการตายชนิด Non-enzymatic (Traumatic) fat necrosis มาทำการย้อมด้วยสี H&E และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบเซลล์แมคโครเฟจดังกล่าวข้างต้นนั้นแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ไขมันปกติเป็นจำนวนมาก โดยเซลล์แมคโครเฟจเหล่านี้จะมีขนาดใหญ่ รูปร่างกลม ไซโตพลาสซึมใสไม่ติดสีชมพู แต่มีลักษณะคล้ายฟองอากาศเล็กๆ อยู่ภายในไซโตพลาสซึมนั้น เรียกเซลล์แมคโครเฟจที่มีลักษณะเช่นนี้ว่า “Foam cells” ซึ่งเป็นผลจากการกลืนกินไขมันเข้าไปนั่นเอง จึงทำให้บางครั้งก็เรียกเซลล์แมคโครเฟจเหล่านี้ว่า “Lipophages” นอกจากนั้นแล้วยังสามารถพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ ลิมโฟไซต์ และพลาสมาเซลล์ (Plasma cells) และเนื้อเยื่อเส้นใย (Fibrous tissue) ในบริเวณเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดการตายนี้ร่วมกับเซลล์แมคโครเฟจได้อีกด้วย[18,19]

<u>การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (Apoptosis)</u>

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

<u>กลไกการเกิด Apoptosis</u>[7,28]

การตายของเซลล์แบบ Apoptosis เกิดขึ้นได้ 2 วิธีคือ **วิถีภายในหรือวิถีไมโตคอนเดรีย [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) เป็นจำนวนมากในร่างแหเอนโดพลาสซึม [Endoplasmic reticulum (ER)] ของเซลล์ อันเนื่องมาจากโรคทางพันธุกรรมบางอย่างและกลุ่มโรคทางสมองที่เป็นผลจากการได้รับโปรตีนพรีออน (Prion diseases) ซึ่งจะส่งผลให้มีความผิดปกติอย่างรุนแรงในการทำงานของ ER (Severe ER stress) ของเซลล์นั้น โดยภาวะทั้งสามอย่างดังกล่าวข้างต้นจะก่อให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ด้วยการกระตุ้น "**วิถีภายในหรือวิถีไมโตคอนเดรีย**" ซึ่งเริ่มจากการทำงานของกลุ่มโปรตีนที่อยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์ ได้แก่ **โปรตีนบีเอดี (Bad) โปรตีนบีไอดี (Bid)** และ **โปรตีนบีไอเอ็ม (Bim)** เป็นต้น กลุ่มโปรตีนเหล่านี้เป็นตัวรับรู้การเปลี่ยนแปลงและมีส่วนประกอบเพียงแค่โปรตีนบีเฮช 3 เท่านั้น (***BH3-only sensors***) จะกระตุ้นการทำงานของโปรตีนที่อยู่ตรงเยื่อหุ้มชั้นนอกของไมโตคอนเดรีย (Outer mitochondrial membrane) ได้แก่ **โปรตีนบีเอเค (Bak)** และ **โปรตีนบีเอเอกซ์ (Bax)** โปรตีนสองชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่มโปรตีนตระกูลบีซีแอล-2 (Bcl-2 family proteins) ทำหน้าที่ชักนำการเกิด Apoptosis ของเซลล์และมีส่วนประกอบเป็นโปรตีนบีเฮช 1 (BH1) โปรตีนบีเฮช 2 (BH2) และโปรตีนบีเฮช 3 (BH3) จึงเรียกโปรตีน Bak และโปรตีน Bax ว่า "***Multidomain (BH1 – 3) proapoptotic Bcl-2 family proteins***"[11] โดยโปรตีนทั้งคู่จะทำให้การซึมผ่านผนังของไมโตคอนเดรีย (Mitochondrial permeability) เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ จนเป็นผลให้โปรตีนไซโตโครมซี (Cytochrome c) [*ปกติแล้วโปรตีน Cytochrome c จะอยู่ที่บริเวณระหว่างเยื่อหุ้มชั้นนอกและชั้นในของไมโตคอนเดรีย (Mitochondrial intermembrane space) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวรับส่งอิเล็กตรอนในกระบวนการหายใจระดับเซลล์*] รั่วออกมาจากผนังไมโตคอนเดรียเข้าสู่ไซโตพลาสซึม (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 "อะพอพโทโซม (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**" นั้นมักจะเกิดขึ้นเมื่อเซลล์ของร่างกายที่ผิดปกติถูกกำจัดด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocytes) หรือชนิดแมคโครเฟจ (Macrophages) โดยเริ่มจากอันตกิริยาระหว่างตัวรับบนผิวเซลล์เป้าหมาย (Target cells) กับสารประกอบเชิงซ้อนหรือสารประกอบโปรตีน (***Receptor-ligand interactions***) ดังนี้คือ (ก) สารประกอบเชิงซ้อนของโปรตีนฟาส (Fas ligand) ที่อยู่บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Lymphocytes จับกับตัวรับการตายของโปรตีนฟาส (***Fas death receptor***) ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์ร่างกายที่จะต้องถูกกำจัดนั้น หรือ (ข) สารประกอบโปรตีนในระบบภูมิคุ้มกันที่มีชื่อว่า "ทูเมอร์เนกโครซิสแฟกเตอร์ [Tumour necrosis factor (TNF)]" ซึ่งส่วนใหญ่มักถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ Macrophages จับกับตัวรับของ TNF (***TNF***

receptor) บนผิวของเซลล์ร่างกายที่จะต้องถูกกำจัดนั้นเช่นกัน ผลจากอันตกิริยาดังกล่าวข้างต้นนี้จะกระตุ้นให้เกิดการรวมตัวกับ Adaptor proteins และ Procaspase-8 หรือ Procaspase-10 ที่อยู่ภายใน Cytoplasm ของเซลล์เป้าหมายกลายเป็นสารประกอบโปรตีนที่มีโครงสร้างเชิงซ้อนที่มีชื่อว่า "***Death-inducing signaling complex (DISC)***" อยู่ตรงบริเวณขอบของเซลล์เป้าหมายนั้น ซึ่งสารประกอบโปรตีน DISC นี้จะทำให้เกิดการเปลี่ยน Procaspase-8 หรือ Procaspase-10 ที่จับอยู่นั้นกลายเป็นเอนไซม์ Caspases พร้อมกับการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกิดขึ้นเช่นเดียวกับที่กล่าวไว้ข้างต้นเมื่อเอนไซม์นี้ถูกกระตุ้นให้ทำงานตามวิถีภายในหรือวิถีไมโตคอนเดรีย

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 ของวิถีภายในหรือวิถีไมโตคอนเดรีย 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 ที่ถูกแยกออกมานั้นจะถูกกระตุ้นให้ทำงานและยั้บยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบ Apoptosis จึงทำให้เซลล์ยังคงมีชีวิตอยู่ (Cell survival) และสามารถเจริญเติบโตต่อไปได้[28]

<u>รูปแบบของการเกิดกระบวนการ Apoptosis</u>

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

1. ***<u>การเกิด Apoptosis ในกระบวนการทางสรีรวิทยาปกติของร่างกาย (Physiologic apoptosis)</u>***

   กระบวนการ Apoptosis ที่สามารถพบได้ตั้งแต่ระยะตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo) เริ่มมีการพัฒนาและการเจริญเติบโตภายหลังจากการปฏิสนธิจนถึงในวัยผู้ใหญ่ที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้วนั้น 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 ของหลอดเลือดแดงเอออร์ตา (Embryonic aortic arches) เมื่อตัวอ่อนในครรภ์เกิดการพัฒนาการของระบบไหลเลียนโลหิต

1.1.1.4. การตายของเซลล์ในเนื้อเยื่อพังผืดระหว่างนิ้วมือและนิ้วเท้า (Interdigital web tissue) หากกระบวนการนี้มิได้เกิดขึ้นกับทารกในครรภ์ (Foetus) ก็จะทำให้ปรากฏการติดกันของนิ้วมือและ/หรือนิ้วเท้า (Syndactyly) ของเด็กแรกเกิดได้[9,29]

1.1.1.5. การเสื่อมสลายของท่อพารามีโสเนฟริก (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) ทำให้เกิดการกระตุ้นวิถีการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ทั้งสองแบบ คือ วิถีภายในหรือวิถีไมโตคอนเดรียและวิถีภายนอกหรือวิถีตัวรับการตาย เพื่อกำจัดเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่ทำปฏิกิริยาได้เอง (Self-reactive lymphocytes) ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ที่มีศักยภาพในการทำอันตรายต่อเซลล์ปกติของร่างกาย

2. ***<u>การเกิด Apoptosis ในขณะที่ร่างกายเกิดพยาธิสภาพ (Pathologic apoptosis)</u>***

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 โดยการกระตุ้นวิถีภายในหรือวิถีไมโตคอนเดรียในเซลล์เหล่านี้ อนึ่งเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดไซโตท็อกซิกทีลิมโฟไซต์ (Cytotoxic T lymphocytes) ก็จะช่วยในการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสด้วยการกระบวนการ Apoptosis เช่นกัน โดยการกระตุ้นวิถีภายนอกหรือวิถีตัวรับการตายผ่านการทำงานของเอนไซม์ Caspase

<u>ลักษณะทางสัณฐานวิทยา (Morphology) ของเซลล์ที่เกิด Apoptosis</u>

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 แตกออกเป็นส่วนเล็กๆ (ดูรายละเอียดในหัวข้อ “กลไกการเกิด Apoptosis”) อย่างไรก็ตามส่วนประกอบต่างๆ ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ (Organelles) รวมถึงไมโตคอนเดรียด้วยจะยังไม่มีการถูกทำลายแต่อย่างใด 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]

<u>ความแตกต่างระหว่างการตายของเซลล์แบบ Necrosis กับแบบ Apoptosis</u>[31]

1. ***<u>การตายของเซลล์แบบ Necrosis</u>***

กระบวนการตายของเซลล์แบบ Necrosis จะมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ

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

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

2. ***<u>การตายของเซลล์แบบ Apoptosis</u>***

กระบวนการตายของเซลล์แบบ Apoptosis จะมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ

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

<u>กระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy)</u>

กระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) เป็นผลจากการย่อยสลายส่วนประกอบภายในเซลล์ด้วยเอนไซม์จากไลโซโซม (Lysosomal digestion) ของเซลล์นั้นเอง 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 อย่างไรก็ตามเซลล์ที่อยู่ในภาวะอดอยากไม่สามารถใช้กระบวนการ Autophagy เพื่อการต่อชีวิตได้เป็นระยะเวลานาน เพราะในที่สุดเซลล์เหล่านี้ก็จะเข้าสู่การตายของเซลล์

สำหรับเซลล์มะเร็งที่สามารถมีชีวิตอยู่ได้ภายในร่างกายของผู้ป่วย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะเกิดภาวะขาดสารอาหารอย่างรุนแรงก็ตามนั้น เชื่อว่าเซลล์มะเร็งใช้กระบวนการ Autophagy เสมือนอยู่ในสภาวะการจำศีลภายในร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งกระบวนการนี้อาจทำให้เซลล์มะเร็งมีความทนทานต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีอีกด้วย เนื่องจากยาและรังสีที่ใช้รักษามะเร็งมักจะมีผลในการฆ่าเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวอยู่

ตลอด ดังนั้นหากเซลล์มะเร็งมีชีวิตอยู่ในร่างกายอย่างนิ่งเฉยด้วยกระบวนการ Autophagy ก็จะทำให้เซลล์มะเร็งเหล่านี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหรือรังสีที่ให้แก่ผู้ป่วยนั่นเอง[7]

<u>การตายของร่างกายหรือการเสียชีวิต (Somatic death)</u>

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

<u>การเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่แสดงถึงการเสียชีวิตอย่างแน่นอน</u>

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

1. ***<u>รอยจ้ำแดงตามผิวหนังส่วนล่างของร่างกาย [Livor mortis (Post-mortem lividity or Post-mortem hypostasis)]</u>***

   เมื่อหัวใจหยุดเต้นและร่างกายอยู่ในภาวะการเสียชีวิตเป็นที่เรียบร้อยแล้ว เม็ดเลือดแดงที่อยู่ในหลอดเลือดจะค่อยๆ ตกลงตามแรงดึงดูดของโลกและสะสมภายในหลอดเลือดฝอย (Capillary) ที่ผิวหนังของศพ หากศพอยู่ในท่านอนหงายก็จะพบรอยจ้ำแดงอยู่ที่ผิวหนังของศพบริเวณแผ่นหลังและด้านหลังของแขนและขานั่นเอง[4] ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้จะเริ่มปรากฏให้เห็นได้ภายหลังจากการเสียชีวิตไปแล้วประมาณ 1 – 2 ชั่วโมง และจะปรากฏเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนเห็นอย่างชัดเจนทั่วทั้งร่างกายของศพเมื่อเสียชีวิตแล้วประมาณ 6 – 12 ชั่วโมง[1]

2. ***<u>สภาพแข็งทื่อของร่างกาย (Rigor mortis)</u>***

   เมื่อเสียชีวิตระดับของสาร ATP ที่อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อต่างๆ ของร่างกายจะค่อยๆ ลดลง จนกระทั่งระดับของสาร ATP ที่อยู่ในเซลล์กล้ามเนื้อน้อยกว่าร้อยละ 85 จากค่าปกติ ซึ่งจะทำให้กล้ามเนื้อเริ่มหดตัวและแข็งตัวเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ[4] โดยภายใน 2 – 4 ชั่วโมงภายหลังการเสียชีวิตจะปรากฏการแข็งตัวของกล้ามเนื้อลายของขากรรไกรเป็นที่แรก และเมื่อเสียชีวิตไปแล้วประมาณ 6 – 8 ชั่วโมงจะเกิดการแข็งทื่อทั่วทั้งร่างกายของศพ[1] รวมถึงสามารถพบว่าขนตามผิวหนังของศพมีการลุกชันขึ้นมาได้อีกด้วย สำหรับการเกิดขนลุกที่ผิวหนังของศพนี้เป็นผลจากการหดตัวของกล้ามเนื้อลายชื่อ “Arrector pili” ซึ่งอยู่ตรงบริเวณโคนของเส้นขนตามผิวหนัง โดยขณะมีชีวิตอยู่นั้นเมื่อรู้สึกหวาดกลัวกล้ามเนื้อนี้จะหดตัวทำให้เกิดอาการขนลุกนั่นเอง[4] อย่างไรก็ตามภายหลังการเสียชีวิตประมาณ 2 – 4 วันสภาพแข็งทื่อของศพก็จะหายไป ทำให้ศพกลับมาอยู่ในสภาพอ่อนตัวดังเดิม[1]

3. **การเน่าสลายของร่างกาย (Putrefaction)**

   การเน่าสลายของศพเกี่ยวข้องกับการสลายตัวเองของเซลล์ต่างๆ ในเนื้อเยื่อของร่างกาย (Autolysis) ร่วมกับการที่แบคทีเรียซึ่งอาศัยอยู่ในร่างกายขณะที่ยังมีชีวิตโดยเฉพาะภายในลำไส้ใหญ่ เกิด

การเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ พร้อมกับมีการผลิตแก๊สไข่เน่าหรือแก๊สไฮโดรเจนซัลไฟด์ [Hyrogen sulphide (H_2S)] และแก๊สแอมโมเนีย (Ammonia)[4] ซึ่งเมื่อแก๊ส H_2S ที่ถูกผลิตขึ้นมานั้นได้ซึบซาบผ่านเข้าไปในหลอดเลือดทุกเส้น กลุ่มอะตอม Sulphide (S^{2-}) จะรวมตัวกับฮีโมโกลบิน (Haemoglobin) ในเลือดเกิดเป็นสารซัลฟีโมโกลบิน (Sulphaemoglobin) จึงทำให้เห็นหลอดเลือดตามผิวหนังทั่วทั้งร่างของศพนั้นเป็นลายเส้นสีเขียวคล้ำคล้ายลายของหินอ่อน (Marbling)[2,4] อีกทั้งสีของผิวหนังบริเวณท้องน้อยด้านขวาของศพก็จะเริ่มกลายเป็นสีเขียวเป็นที่แรก จากนั้นผิวหนังของศพก็จะค่อยๆ เปลี่ยนเป็นสีเขียวทั่วร่าง อนึ่งศพจะเกิดการบวมอืด (Bloating) อย่างมากและมีกลิ่นเหม็นอย่างรุนแรงอันเนื่องจากการผลิตแก๊สของแบคทีเรียดังกล่าวข้างต้นนั่นเอง[4]

สรุป

- สาเหตุของการตายของเซลล์โดยทั่วไป (Necrosis) ได้แก่ การขาดเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย ภาวะพร่องออกซิเจน การติดเชื้อ โรคภูมิต้านตนเอง การได้รับสารพิษ การได้รับรังสี โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 6 ชนิด ดังนี้คือ Coagulative necrosis, Gangrenous necrosis (Gangrene), Colliquative (Liquefactive) necrosis, Fibrinoid necrosis, Caseous necrosis และ Fat necrosis
- การตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (Apoptosis) เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า “Programmed cell death” เนื่องจากเป็นการตายของเซลล์ที่ถูกกำหนดไว้แล้วตามธรรมชาติของร่างกาย โดยทั่วไปการเกิด Apoptosis นี้สามารถพบได้ทั้งในกระบวนการทางสรีรวิทยาปกติของร่างกาย (Physiologic apoptosis) และในขณะที่ร่างกายเกิดพยาธิสภาพ (Pathologic apoptosis)
- เซลล์ที่ตายแบบ Necrosis จะเกิดการตายและการเสียหน้าที่ของ Mitochondria แต่การตายของเซลล์แบบ Apoptosis นั้นเป็นผลจากการมีสารประกอบโปรตีนซึมผ่านผนังของ Mitochondria เพิ่มขึ้น
- การกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) เป็นผลจากการย่อยสลายส่วนประกอบภายในเซลล์ด้วยเอนไซม์จาก Lysosome ของเซลล์นั้นเอง
- ภายหลังการเสียชีวิต (Somatic death) จะปรากฏการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่สำคัญดังนี้คือ รอยจ้ำแดงตามผิวหนังส่วนล่างของร่างกาย [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 Adaptatiions. 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.

REVIEW ARTICLE

The basic concepts of carcinogenesis

Wittawat Chantkran
Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building,
Phramongkutklao College of Medicine, 315 Rajavithi Road, Rajadevi, Bangkok 10400 Thailand
Telephone and Fax: +66 (0) 2 354 7791 Email: chantkran@yahoo.com

Abstract

The aetiology of developing cancer consists of genetic and epigenetic mutations, DNA damage, genome instability, cancer stem cells, infectious agents, and carcinogens. However, carcinogenesis is a complex multistep process associated with various hereditary and environmental factors.

Keywords: carcinogen; carcinogenesis; epigenetics; genome instability; mutation

แนวคิดพื้นฐานเกี่ยวกับการเกิดมะเร็ง

วิทวัส จันทน์คราญ
ภาควิชาพยาธิวิทยา ชั้น 6 อาคารเจ้าฟ้าเพชรรัตน วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
เลขที่ 315 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี จังหวัดกรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10400
โทรศัพท์และโทรสาร: +66 (0) 2 354 7791 Email: chantkran@yahoo.com

บทคัดย่อ

สาเหตุของการเกิดมะเร็งประกอบด้วย (1) การกลายพันธุ์ระดับพันธุกรรมและระดับเหนือพันธุกรรม; (2) ความเสียหายของสารพันธุกรรม; (3) ความไม่เสถียรของยีน; (4) เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง; (5) เชื้อก่อโรค; และ (6) สารก่อมะเร็ง อย่างไรก็ตามกระบวนการเกิดมะเร็งมีหลายขั้นตอนและซับซ้อน ซึ่งเกี่ยวข้องกับปัจจัยที่หลากหลายทั้งการถ่ายทอดทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม

คำสำคัญ: สารก่อมะเร็ง; การเกิดมะเร็ง; พันธุศาสตร์ด้านกระบวนการเหนือพันธุกรรม; ความไม่เสถียรของยีน; การกลายพันธุ์

มะเร็ง (Cancer) หรือ เนื้องอกร้าย (Malignant tumour) เป็นกลุ่มโรคที่เซลล์ปกติในร่างกายมีการกลายพันธุ์ทำให้เกิดการแบ่งตัวและเจริญเติบโตอย่างควบคุมไม่ได้ โดยมีการเปลี่ยนแปลงทั้งในระดับเซลล์ ระดับพันธุกรรม (Genetic) และระดับเหนือพันธุกรรม (Epigenetic) ซึ่งตามปกติการแบ่งเซลล์และการตายของเซลล์แบบที่มีการกำหนดไว้แล้วที่เรียกว่า "**Apoptosis**" นั้นจะถูกรักษาไว้ให้อยู่ในสภาวะสมดุลเพื่อคงสภาพความสมบูรณ์ของอวัยวะและระบบต่างๆ ของร่างกายให้ทำงานได้อย่างปกติ หากมีการกลายพันธุ์ในระดับพันธุกรรมหรือระดับเหนือพันธุกรรม จะส่งผลให้สมดุลดังกล่าวถูกรบกวนและเกิดโรคมะเร็งขึ้นในที่สุด

<u>ลักษณะจำเพาะของเซลล์มะเร็ง</u>[1]

- มีสัญญาณกระตุ้นการเจริญเติบโตภายในเซลล์เอง โดยไม่ต้องมีสัญญาณกระตุ้นตามปกติ
- สูญเสียการตอบสนองต่อสัญญาณยับยั้ง ทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตอย่างไม่หยุดยั้ง
- มีกลไกหลีกเลี่ยงการตายแบบ Apoptosis แม้ว่าจะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมอยู่ภายในเซลล์
- ปราศจากสภาวะเสื่อมถอยอันเนื่องมาจากการมีอายุที่เพิ่มขึ้น (Senescence) ทำให้มีการแบ่งเซลล์ได้โดยไม่มีจำนวนจำกัด
- มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ ทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตได้อย่างไม่มีขีดจำกัดทางด้านสารอาหาร
- มีความสามารถในการรุกร้านเนื้อเยื่อข้างเคียง (Invasive carcinoma)
- มีความสามารถแพร่กระจายไปยังตำแหน่งห่างไกลได้ (Metastasis)

<u>สาเหตุและกลไกของการเกิดโรคมะเร็ง</u>

1. **การกลายพันธุ์ระดับพันธุกรรมและระดับเหนือพันธุกรรม**

   1.1. **การกลายพันธุ์ของลำดับเบส (Mutation) บนสารพันธุกรรม (DNA)** ทำให้การแสดงออกของยีน (Gene) มีความผิดปกติไป เช่น การกลายพันธุ์ของลำดับเบสบน Exon ที่ 12 ของยีน *NPM1* ซึ่งเป็นหนึ่งในยีนกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด โดยพบประมาณร้อยละ 2 – 8 ในเด็กและร้อยละ 27 – 35 ในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นโรค Acute myeloid leukaemia (AML)[2] อย่างไรก็ดีการกลายพันธุ์ของยีน *NPM1* มีพยากรณ์โรคที่ดี[3] โดยผู้ป่วยมักมีการตอบสนองต่อยาดีมากจนเข้าสู่ระยะสงบ (Complete remission) ภายหลังการได้รับเคมีบำบัด (Induction chemotherapy)

   1.2. **การกลายพันธุ์ระดับเหนือพันธุกรรม (Epimutation)** เป็นความผิดปกติของของหมู่เคมีที่มีปฏิสัมพันธ์กับสารพันธุกรรม เช่น การเติมหมู่ Methyl ($-CH_3$) บน CpG island บริเวณ promoter ของยีนจะส่งผลยับยั้งการแสดงออกของยีนชนิดนั้นๆ ในทางตรงกันข้าม หากมีการดึงหมู่ Methyl บริเวณดังกล่าวออกไป จะส่งผลให้มีการแสดงออกของยีนมากผิดปกติได้ ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรค AML ที่มี Karyotype ปกติ[4] จะมีการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* ซึ่งพบว่ากรดอะมิโน Arginine ถูกเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโน Histidine ที่ตำแหน่ง 882 (R882H) บน Methyltransferase domain ส่งผลให้ยีน *DNMT3A* ซึ่งปกติทำหน้าที่เติมหมู่ Methyl ให้กับสารพันธุกรรมมีความบกพร่องไป ทำให้เกิดสภาวะการมีหมู่ Methyl ต่ำ (Hypomethylation) บริเวณ CpG island ส่งผลให้มีการแสดงออกของยีนต่างๆ เพิ่มขึ้น เช่น ยีน *HOXA* และ *HOXB* ซึ่งส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์[5]

   การกลายพันธุ์ระดับเหนือพันธุกรรมซึ่งส่งผลต่อโปรตีน Histone ก็สามารถส่งผลต่อการแสดงออกของยีนได้เช่นกัน ในสภาวะปกติสารพันธุกรรมจะรัดตัวแน่นอยู่กับโปรตีน Histone แต่เมื่อมีการเติมหมู่ Acetyl (CH_3CO-) บนกรดอะมิโน Lysine ของโปรตีน Histone จะส่งผลให้สาร

พันธุกรรมคลายตัวออก ซึ่งเอื้ออำนวยต่อการกระตุ้นให้เกิดการแสดงออก หรือ กดการทำงานของยีนได้ง่ายขึ้น เนื่องจาก Transcription factor สามารถเข้ามาจับกับสารพันธุกรรมได้ดีขึ้น ในปัจจุบันมีการใช้ยาประเภท Histone deacetylase (HDAC) inhibitor ยับยั้งการดึงหมู่ Acetyl ออกจากโปรตีน Histone นำมาซึ่งการเกิดสภาพการมีหมู่ Acetyl สูง (Hyperacetylation) กระจายโดยทั่วไปบนโครมาติน อย่างไรก็ดีจะมียีนเพียงบางกลุ่มเท่านั้น เช่น ยีนต้านมะเร็ง *TP53* ที่ได้รับการกระตุ้นโดยที่ยีนส่วนที่เหลือโดยส่วนมากจะถูกยับยั้ง[6]

1.3. **ความผิดปกติของจำนวนของแท่งโครโมโซม (Chromosome)** หรือที่เรียกว่า "**Aneuploidy**" สามารถพบได้บ่อยในโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มักตรวจพบ Hepatoblastoma และ Nephroblastoma (Wilm's tumour) ในผู้ป่วยในกลุ่มอาการ Edward's syndrome ซึ่งมีโครโมโซมคู่ที่ 18 เกิน (Trisomy 18)[7,8] หรือการตรวจพบโครโมโซมคู่ที่ 7 เกิน (Trisomy 7) ในร้อยละ 40 ของผู้ป่วย Colorectal adenoma[9] เป็นต้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีความชัดเจนว่ามะเร็งเกิดจากการมีการแสดงออกของยีนมากขึ้นสืบเนื่องจากการที่มีโครโมโซมเกินกว่าปกติ หรือในอีกทางหนึ่งความผิดปกติในระดับยีนที่มีอยู่ก่อนส่งผลให้เซลล์มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วและควบคุมไม่ได้ จนเกิดความไม่เสถียรในยีนและโครโมโซมซึ่งนำมาซึ่งความผิดพลาดในระยะ Mitosis ของวงจรการแบ่งเซลล์[10]

1.4. **การเพิ่มจำนวนของสารพันธุกรรม (Genomic amplification)** เป็นการเพิ่มจำนวนซ้ำของชิ้นส่วนสั้นๆ ของโครโมโซม และมักเป็นตำแหน่งที่มียีนก่อมะเร็งรวมอยู่ด้วย เช่น ยีน *MYC* ซึ่งเป็นยีนก่อมะเร็งชนิดแรกที่ได้รับการยืนยันว่ามีการเพิ่มจำนวนในมะเร็งหลายชนิด เช่น Colon carcinoma, Small cell carcinoma of lung หรือ Plasma cell leukaemia เป็นต้น[11,12]

1.5. **การสับเปลี่ยนของโครโมโซม (Chromosomal translocation)** เกิดจากการที่โครโมโซมที่ไม่ใช่คู่กัน มีการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนจนเกิดการผสมยีนเกิดเป็นยีนใหม่บริเวณที่โครโมโซมนั้นมาต่อกัน เช่น Philadelphia chromosome ทำให้ยีน *ABL1* จากโครโมโซมคู่ที่ 9 ไปผสมกับยีน *BCR* จากโครโมโซมคู่ที่ 22 เกิดเป็นยีนใหม่ชื่อยีน *BCR-ABL1* ซึ่งเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Kinase ที่เติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylation) ให้กรดอะมิโน Tyrosine ในโปรตีนอื่นๆ (Tyrosine kinase) ส่งผลให้เกิดโรค Chronic myeloid leukaemia (CML) ขึ้น

ในบางกรณีการได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อใช้ในการรักษามะเร็งชนิดหนึ่งอาจส่งผลข้างเคียงให้เกิดการสับเปลี่ยนของโครโมโซมและนำมาซึ่งมะเร็งอีกชนิด เช่น การได้รับ Topoisomerase II inhibitor ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษามะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน (Solid tumour) หรือมะเร็งระบบโลหิตวิทยา (Haematologic malignancy) แต่มีผลข้างเคียงคือทำให้เกิดการสับเปลี่ยนของชิ้นส่วนของโครโมโซมได้ เช่น เกิดการตัดต่อของชิ้นส่วนของยีน *KMT2A* (*MLL1*) กลายเป็นโครงสร้างของยีนที่มีการจัดเรียงตัวใหม่ซึ่งทำหน้าที่ได้อย่างผิดปกติ (Rearrangement)[13] และมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[3] การจัดเรียงตัวใหม่ของยีน *KMT2A* มักมีความสัมพันธ์กับการได้รับเคมีบำบัดมาก่อน โดยพบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ที่เป็นโรค AML (Therapy-related AML)[14]

2. ความเสียหายของสารพันธุกรรม (DNA damage)

ในปัจจุบันมีทฤษฎีที่เชื่อว่าการสะสมของความเสียหายของสารพันธุกรรมเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคมะเร็ง[15] ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้คือ

2.1. การได้รับสารกระตุ้นมะเร็ง

สารกระตุ้นมะเร็งจากภายในและภายนอกร่างกายสามารถก่อให้เกิดความเสียหายของสารพันธุกรรมซึ่งตามปกติแล้วจะถูกซ่อมแซมโดยยีนซ่อมแซมสารพันธุกรรม

2.1.1. สารกระตุ้นมะเร็งจากภายในร่างกาย (Endogenous agent) เช่น สารอนุมูลอิสระ (Free radical) โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเภท Reactive oxygen species (ROS) ซึ่งหลั่งจากเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครเฟจ (Macrophage) และนิวโทรฟิล (Neutrophil) โดยจะพบได้มากในอวัยวะที่มีการอักเสบเรื้อรัง เช่น โรค Inflammatory bowel disease (IBS)[16] หรือพฤติกรรมการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูงส่งผลให้มีการหลั่งกรดน้ำดี (Bile acid) ปริมาณมากเป็นระยะเวลาเวลานาน ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้ความเสียหายของสารพันธุกรรมนำมาซึ่งโรคมะเร็งลำไส้ในที่สุด[17]

2.1.2. สารกระตุ้นมะเร็งจากภายนอกร่างกาย (Exogenous agent) เช่น สารเบนซีน (Benzene) ซึ่งได้รับการยืนยันว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค AML, Myelodysplastic syndrome (MDS), โรคไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anaemia) และโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Malignant lymphoma)[18] นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดโรค Acute lymphoblastic leukaemia (ALL), Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) และ Multiple myeloma (MM) อีกด้วย[19], การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* กระตุ้นการสร้าง ROS นำมาซึ่งการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร[20] หรือการได้รับ Aflatoxin จากเชื้อรา *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus parasiticus* กับการเกิดโรคมะเร็งตับ[21] เป็นต้น

2.2. การขาดยีนซ่อมแซมสารพันธุกรรม (DNA repair gene) ประมาณร้อยละ 60 – 80 เกิดขึ้นเองโดยไม่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม[22] ส่งผลให้การแสดงออกของยีนซ่อมแซมสารพันธุกรรมนั้นลดลงหรือขาดหายไปโดยความผิดปกติดังกล่าวอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของลำดับเบส เช่น การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ซึ่งพบได้มากถึงร้อยละ 50 ของโรคมะเร็งทั้งหมด[23] โดยส่วนมากเป็นมะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน (Solid tumours)[24] ยีน *TP53* สร้างโปรตีน p53 ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องในการซ่อมแซมความเสียหายของสารพันธุกรรมด้วยวิธี Nucleotide excision repair (NER), Base excision repair (BER), Mismatch repair (MMR) และ ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม Double strand break (DSB) อีกด้วย[25] โปรตีน p53 มีบทบาทสำคัญอย่างมากในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติโดยถูกกล่าวว่าเป็น “**The guardian of the genome**”[26] การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับเคมีบำบัดซึ่งไปสร้างความเสียหายให้กับเซลล์ แต่การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* จะทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ได้ลดลง

เมื่อเกิดความเสียหายจนทำให้สายทั้งสองข้างของสารพันธุกรรมขาด (Double-strand breaks) กลุ่มโปรตีน Fanconi anaemia core complex (FANC) จะถูกกระตุ้นและจับกับโปรตีน BRCA1 และ BRCA2 ซึ่งจะทำงานร่วมกันกับโปรตีน RAD51 เพื่อซ่อมแซมสารพันธุกรรมแบบที่เรียกว่า “**Homologous recombination**” การกลายพันธุ์ของกลุ่มยีน FANC จะส่งผลให้เกิดโรคโลหิตจางชนิด Fanconi anaemia (FA) ซึ่งมีลักษณะคือ พบภาวะการทำงานของไขกระดูกล้มเหลว (Bone marrow failure), AML, เกิดมะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน และมีความผิดปกติทางสติปัญญา สำหรับการกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* นั้นมีได้หลาย

รูปแบบ แต่รูปแบบที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งคือ Frameshift mutation โดยพบกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ประมาณร้อยละ 72 และร้อยละ 69 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และประมาณร้อยละ 44 และร้อยละ 17 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ตามลำดับ[27] นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1* และ *BRCA2* ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมลูกหมากอีกด้วย

ความผิดปกติอาจเกิดที่ระดับเหนือพันธุกรรม เช่น การเกิดสภาพการมีหมู่ Methyl สูง (Hypermethylation) ที่บริเวณ Promoter region ของยีน *MGMT* ทำให้เกิดการกดการแสดงออกของยีนดังกล่าว ซึ่งตามปกติแล้วเอนไซม์ MGMT จะทำหน้าที่ซ่อมแซมเบส Guanosine ที่ผิดปกติบนสารพันธุกรรม การกลายพันธุ์ของยีน *MGMT* จะส่งผลให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้[28]

2.3. การสะสมความเสียหายของสารพันธุกรรม เป็นผลสืบเนื่องจากหัวข้อที่กล่าวมาแล้วนั่นคือ เมื่อร่างกายได้รับสารก่อมะเร็งแต่ขาดการซ่อมแซมสารพันธุกรรม จะส่งผลให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ซึ่งมีความเสียหายของสารพันธุกรรมมากขึ้นเรื่อยๆ จากนั้นความเสียหายของสารพันธุกรรมเหล่านี้จะเป็นตัวเร่งให้เกิดการกลายพันธุ์ทั้งในระดับพันธุกรรมและระดับเหนือพันธุกรรมเพิ่มเติมขึ้นไปอีก โดยช่วงแรกความผิดปกติดังกล่าวจะเกิดขึ้นในบริเวณจำเพาะบริเวณหนึ่ง (Field defects หรือ Pre-malignant tissue) เซลล์เหล่านี้นับว่าเป็นเซลล์ตั้งต้น (Precursor) ของการเกิดเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งอาจจะยังไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติใดๆ ได้จากการสังเกตุด้วยตาเปล่าหรือแม้แต่การใช้กล้องจุลทรรศน์ แต่เมื่อเวลาผ่านไปเซลล์ตั้งต้นที่ผิดปกติและแข็งแรงเหล่านี้จะเจริญเติบโตอย่างไม่หยุดยั้งและแย่งการเจริญเติบโตเหนือเซลล์ปกติจนกระทั่งกลายเป็น Clone ใหม่และกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

3. ความไม่เสถียรของยีน (Genome instability)

ความไม่เสถียรของยีนเป็นหนึ่งในลักษณะของเซลล์มะเร็งอันเกิดจากความบกพร่องในการซ่อมแซมยีน (Mismatch repair) ส่งผลให้สารพันธุกรรมของเซลล์ที่แบ่งใหม่หลังจากกระบวนการ Mitosis แตกต่างไปจากเซลล์ตั้งต้น ความไม่เสถียรของยีนนั้นมีได้หลายรูปแบบ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเบสที่กลายพันธุ์ (Base pair mutation) การเปลี่ยนแปลงไปของลำดับเบสซ้ำ (Microsatellite instability) ซึ่งตามปกติใช้ในการตรวจสอบอัตลักษณ์บุคคล (DNA fingerprint) หรือความผิดปกติของจำนวนหรือโครงสร้างของแท่งโครโมโซม (Chromosome instability) ในเซลล์มะเร็งจะมีการส่งผ่านยีนที่กลายพันธุ์จากรุ่นสู่รุ่น และมีความผิดปกติสะสมพอกพูนขึ้นเรื่อยๆ จากความไม่เสถียรของยีน โดยการกลายพันธุ์ของยีนที่ส่งผ่านดังกล่าวสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ดังต่อไปนี้

3.1. Driver mutation คือ การกลายพันธุ์ที่เอื้ออำนวยให้เซลล์มะเร็งนั้นมีวงจรการแบ่งตัวของเซลล์ที่สั้นลงนั่นคือ เซลล์สามารถแบ่งตัวได้รวดเร็วยิ่งขึ้น อีกทั้งยังส่งผลเอื้ออำนวยให้เซลล์เล็ดรอดไปจากระบบภูมิคุ้มกันตามปกติของร่างกาย เช่น การกลายพันธุ์ของยีนก่อมะเร็งและยีนต้านมะเร็ง (ดูหัวข้อที่ 4) เป็นต้น โดยมักจะตรวจพบ Driver mutation ร่วมกันในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดเดียวกัน

3.2. Passenger mutation คือ การกลายพันธุ์แบบสุ่มที่เกิดเฉพาะผู้ป่วยรายนั้นๆ โดยสามารถตรวจพบ Passenger mutation ได้หลายพันตำแหน่งซึ่งสูงกว่า Driver mutation มาก[29] ในอดีตเชื่อกันว่า Passenger mutation เป็นเพียงการส่งผ่านการกลายพันธุ์ที่ไม่มีผลใดๆ ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง แต่ในปัจจุบันเริ่มมีการค้นพบว่าการสะสมของ Passenger mutation ส่งผล

กระทบต่อการดำเนินโรค เช่น มีการตรวจพบว่าการสะสมของ Passenger mutation เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็ง (Cirrhosis) เกิดมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma ขึ้น[30] อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า Passenger mutation ทำให้การดำเนินโรคของมะเร็งเต้านมทั้งแบบปฐมภูมิและแบบแพร่กระจายเป็นไปได้อย่างช้าลง และเซลล์มะเร็งมีความแข็งแรงลดลงเนื่องจาก Passenger mutation ไปขัดขวางการทำงานของ Driver mutation[31]

4. การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายและยีนต้านมะเร็ง

ยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย (Proto-oncogene) มีหน้าที่สร้างฮอร์โมนซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่ออวัยวะเป้าหมาย บางชนิดมีหน้าที่ในการควบคุมการสร้างตัวรับสัญญาณ (Signal receptor) และการถ่ายทอดสัญญาณลงไปในนิวเคลียส (Signal transduction) ซึ่งมีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ตามปกติ สำหรับยีนก่อมะเร็ง (Oncogene) เกิดจากการกลายพันธุ์หรือการเพิ่มจำนวนของกลุ่มยีนดังกล่าวทำให้เกิดการผลิตโปรตีนเพิ่มขึ้น ซึ่งโปรตีนที่ถูกผลิตมากขึ้นนี้จะออกฤทธิ์รบกวนวงจรการแบ่งเซลล์ ทำให้มีการแบ่งเซลล์เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากอย่างควบคุมไม่ได้ แม้ว่าในปัจจุบันจะมีเทคโนโลยีในการดัดแปลงสารพันธุกรรม เช่น การใช้ CRISPR-Cas9 ตัดต่อยีน แต่การใช้วิธีดังกล่าวไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ในกรณีการเกิดมะเร็ง เนื่องจากจุดเริ่มต้นของยีนก่อมะเร็งคือยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายซึ่งมีความจำเป็นต่อการอยู่รอดของเซลล์

ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีการตรวจพบการเพิ่มจำนวนของยีน *ERBB2* จึงทำให้ยีนนี้กลายเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarker) และนำไปสู่การใช้ยารักษามะเร็งอย่างตรงจุด (Targeted therapy)[32] โดยยีน *ERBB2* เป็นยีนที่สร้าง Human epidermal growth factor receptor 2 จึงเป็นที่รู้จักกันอีกชื่อหนึ่งว่ายีน *HER2/neu* ซึ่งการเพิ่มจำนวนของยีน *ERBB2* มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณของ Vascular endothelial growth factor (VEGF)[33] เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือด ซึ่งจะช่วยให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตได้อย่างไม่มีขีดจำกัด

การเพิ่มจำนวนของยีน *MYC* ทำให้มีการสร้างโปรตีน Myc เพิ่มมากขึ้น โดยโปรตีนนี้จะทำหน้าที่เป็น Transcription factor ในการกระตุ้นให้มีการแสดงออกของยีนชนิดอื่นๆ เพิ่มมากขึ้น

ยีน *SRC* ผลิต Cellular Src kinase (c-Src) ซึ่งทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylation) ให้กรดอะมิโน Tyrosine ในโปรตีนอื่นๆ (Tyrosine kinase) การกลายพันธุ์ของยีน *SRC* มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก[34] นอกจากนี้ c-Src ยังเป็นหนึ่งในเป้าหมายของยีน *BCR-ABL1* (ดูหัวข้อที่ 1.5) จึงมีส่วนในการเกิดโรค CML ด้วย

กลุ่มยีน *RAS* ประกอบด้วย ยีน *HRAS* ยีน *KRAS* และยีน *NRAS* โดยกลุ่มยีน *RAS* จะสร้างโปรตีนซึ่งมีหน้าที่ถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ ซึ่ง *RAS* เป็นกลุ่มยีนที่พบว่ามีการกลายพันธุ์บ่อยที่สุดคือประมาณร้อยละ 30 ของโรคมะเร็ง[35]

ยีน *TERT* ทำหน้าที่สร้าง Telomerase reverse transcriptase ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของเอนไซม์ Telomerase ทำหน้าที่เติมลำดับเบส TTAGGG ให้กับส่วนปลายของโครโมโซม (Telomere) โดยปกติแล้ว Telomere จะหดสั้นลงเรื่อยๆ เมื่อเซลล์มีอายุมากขึ้น จนทำให้หยุดการแบ่งเซลล์ในที่สุด สำหรับการกลายพันธุ์บริเวณ Promoter ของยีน *TERT* จะส่งผลให้มีการผลิตเอนไซม์ดังกล่าว จึงทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวได้อย่างไม่รู้จบ[36]

ในทางตรงกันข้ามยีนต้านมะเร็ง (Tumour suppressor gene) จะสร้างสัญญาณและฮอร์โมนในการหยุดการแบ่งเซลล์เพื่อให้เกิดการซ่อมแซมสารพันธุกรรมก่อนจะส่งผ่านไปยังเซลล์รุ่นต่อไป ตามปกติ

แล้วยีนต้านมะเร็งจะถูกกระตุ้นโดยภาวะเครียดของเซลล์ (Cellular stress) และการมีสารพันธุกรรมหลุดออกมาจากเซลล์เมื่อมีความเสียหายเกิดขึ้น (Free-floating genetic material) ยีนต้านมะเร็งที่มีความสำคัญและถูกศึกษามากที่สุดคือ ยีน *TP53* ดังที่กล่าวมาแล้วในหัวข้อที่ 2.2 นอกจากนี้ความเสถียรของโปรตีน p53 ยังมีความเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน *CDKN2A* ซึ่งสร้างโปรตีน p14ARF โดยโปรตีน p14ARF จะไปยับยั้งโปรตีน MDM2 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ขัดขวางการทำงานของโปรตีน p53 เพราะฉะนั้นหากขาดโปรตีน p14ARF ปริมาณของโปรตีน MDM2 ก็จะเพิ่มขึ้น ทำให้การทำงานของโปรตีน p53 ลดลงเสมือนว่ามีการขาดโปรตีน p53 ไปด้วยนั่นเอง[37] อนึ่งยีนต้านมะเร็งบางชนิดจะมีความสัมพันธ์ในการก่อมะเร็งที่จำเพาะ เช่น การกลายพันธุ์ของยีน *RB1* กับการเกิดมะเร็งของลูกตาชนิด Retinoblastoma หรือการกลายพันธุ์ของยีน *APC* กับการเกิดภาวะ Familial adenomatous polyposis (FAP) ซึ่งจะพัฒนาต่อไปเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่เสมอ เป็นต้น

การกลายพันธุ์ของยีนใดยีนหนึ่งนั้นจะไม่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง เนื่องจากยังมียีนปกติชนิดอื่นคอยควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์อยู่ การเกิดโรคมะเร็งนั้นต้องมีสองปัจจัยเกิดขึ้นร่วมกันคือ (1) การกลายพันธุ์ของยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายกลายเป็นยีนก่อมะเร็งจำนวนหลายยีน และ (2) การกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็งจำนวนหลายยีน หากปัจจัยดังกล่าวไม่ครบถ้วนเซลล์มักจะหยุดการเจริญเติบโตและเข้าสู่กระบวนการ Apoptosis โดยทั่วไปยีนก่อมะเร็งมักจะมีลักษณะเด่น (Dominant) ในขณะที่การกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็งมักจะเป็นลักษณะด้อย (Recessive) นั่นคือจะต้องมีการกลายพันธุ์จากทั้งสองข้างของโครโมโซมจึงจะส่งผลให้ยีนต้านมะเร็งทำหน้าที่ผิดปกติ อย่างไรก็ตามการกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็งจากโครโมโซมเพียงข้างเดียวก็สามารถส่งผลให้เกิดโรคมะเร็งได้เช่นกัน เรียกว่า "**Dominant negative effect**" เช่น ในกรณีการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* เป็นต้น

5. เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (Cancer stem cell)

เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเป็นทฤษฎีใหม่ของพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็ง โดยมีสมมติฐานที่ว่าความหลากหลาย (Heterogeneity) ของมะเร็งนั้น แท้จริงแล้วมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เพียงเซลล์เดียวนั่นคือเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งซึ่งอยู่ชั้นบนสุดในลำดับชั้นของการเจริญเติบโตของเซลล์ (Hierarchy) ลักษณะเฉพาะของเซลล์ต้นกำเนิดคือ เซลล์จะอยู่ในสภาวะจำศีล (Dormancy feature) และ มีความสามารถในการแบ่งตัวเพื่อทดแทนตัวเองได้อย่างต่อเนื่อง (Self-renewal) ซึ่งลักษณะเฉพาะดังกล่าวทำให้เซลล์ต้นกำเนิดหลุดรอดไปจากการทำลายด้วยเคมีบำบัดซึ่งเน้นเฉพาะเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว (Anti-proliferative therapy) จึงทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งภายหลังจากได้รับการรักษา (Relapse)

ข้อมูลดังกล่าวข้างต้นนี้มีผลต่อการกำหนดแนวทางการรักษาของผู้ป่วย โดยในปี พ.ศ. 2560 (ค.ศ. 2017) Shlush และคณะได้ใช้ข้อมูลการกลายพันธุ์โดยรวม (Mutational landscape) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนจากผู้ป่วยโรค AML เมื่อแรกวินิจฉัย (Diagnostic blast) เปรียบเทียบกับการกลายพันธุ์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนจากผู้ป่วยโรค AML ขณะที่กลับเป็นซ้ำ (Relapse blast) ซึ่งสามารถแบ่งสาเหตุการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ **กลุ่มที่ 1** คือ การกลับเป็นซ้ำอันเกิดจากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukaemic stem cell) ที่มีข้อมูลการกลายพันธุ์แตกต่างไปจากข้อมูลการกลายพันธุ์เมื่อแรกวินิจฉัยอย่างสิ้นเชิง โดยพบว่าการแสดงออกของยีนมีความคล้ายคลึงกับ Haematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) (Relapse origin-primitive) ซึ่งอยู่ชั้นบนสุดในลำดับชั้นของการเจริญเติบโตของเซลล์ และ**กลุ่มที่ 2** คือ เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งที่มีข้อมูลการกลายพันธุ์

คล้ายคลึงกับข้อมูลการกลายพันธุ์เมื่อแรกวินิจฉัย (Relapse origin-committed) ซึ่งอยู่ในระดับล่างในลำดับชั้นของการเจริญเติบโตของเซลล์ แต่ยังมีการแสดงออกของยีนซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของเซลล์ต้นกำเนิดอยู่ ด้วยเหตุนี้การจำแนกกลุ่มผู้ป่วยจึงมีประโยชน์เพื่อใช้กำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยให้หายขาด เนื่องจากกลุ่มเซลล์มะเร็งที่สามารถเล็ดรอดไปจากการทำลายของยาเคมีบำบัด ถือว่าเป็นเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวคนละกลุ่มนั่นเอง[38]

6. โรคติดเชื้อและสารก่อมะเร็งอื่นๆ

โรคติดเชื้อบางชนิดมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง อาทิเช่น

6.1. การติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* ในกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่มี Virulence factor CagA (Cytotoxin-associated gene A) จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) ซึ่งเป็นผลของปฏิกิริยาจากระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเอง โดยนิวโทรฟิลจะถูกกระตุ้นให้หลั่ง ROS อันจะก่อให้เกิดความเสียหายต่อสารพันธุกรรม[39]

6.2. การติดเชื้อพยาธิใบไม้ชนิด *Clonorchis sinensis* และ *Opisthorchis viverrini* จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma) โดยมีกลไกการก่อโรคในลักษณะเช่นเดียวกันกับข้อ 6.1

6.3. การติดเชื้อไวรัส จะมีรูปแบบในการก่อมะเร็งได้ 2 ประเภท ดังนี้คือ

6.3.1. การก่อมะเร็งเป็นไปอย่างเฉียบพลัน (Acutely transforming)

เกิดจากการที่ไวรัสมียีนก่อมะเร็งอยู่ภายใน [Viral-oncogene (v-onc)] ซึ่งยีนนั้นพร้อมที่จะแสดงออกทันทีที่เซลล์ของเหยื่อ (Host cell) มีการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ เช่น การติดเชื้อ Rous sarcoma virus (RSV) จะเกิดการสร้าง v-Src ซึ่งก่อให้เกิด fibrosarcoma ในไก่ โดย v-Src ในไก่จะทำหน้าที่เช่นเดียวกับ c-Src ในมนุษย์ (ดูหัวข้อที่ 4)

6.3.2. การก่อมะเร็งเป็นไปอย่างช้าๆ (Slowly transforming)

เกิดจากไวรัสส่งผ่านสารพันธุกรรมของตัวเอง (Viral genome) เข้าไปแทรกตัวอยู่ในสารพันธุกรรมของเหยื่อ หากการแทรกตัวนั้นเกิดขึ้นที่บริเวณใกล้กับยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย เป็นผลให้ยีนดังกล่าวกลายเป็นยีนก่อมะเร็ง เช่น (1) การติดเชื้อ Human papillomavirus (HPV) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer); (2) ไวรัสตับอักเสบชนิดบี [Hepatitis B virus (HBV)] สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ; (3) Epstein–Barr virus (EBV) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Burkitt lymphoma เป็นต้น

กลไกการติดเชื้อไวรัสประเภทนี้จะมีระยะที่โรคสงบ (Latency period) ที่ยาวนาน เนื่องจากการแทรกตัวของสารพันธุกรรมของไวรัสเป็นไปแบบสุ่ม และเป็นไปได้ยากที่จะเกิดการแทรกตัวใกล้กับยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย ซึ่งโดยปกติแล้วเซลล์ที่ได้รับความเสียหาย เช่น จากรังสีหรือสารเคมี จะได้รับการซ่อมแซมหรือเข้าสู่กระบวนการ Apoptosis ในทางตรงกันข้ามหากการซ่อมแซมไม่สามารถเกิดได้ เซลล์ซึ่งกลายพันธุ์จากการติดเชื้อไวรัสเหล่านี้จะมีคุณสมบัติเปลี่ยนไปคือ เกิดการแบ่งตัวเร็วขึ้นเมื่อเซลล์ได้รับความเสียหาย เนื่องจากมีการทำงานของยีนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกายเพิ่มขึ้นกว่าปกติ

สำหรับสารก่อมะเร็งนั้น สารบางตัวไม่ได้เป็นสาเหตุของการกลายพันธุ์ แต่จะก่อให้เกิดอัตราการแบ่งเซลล์ที่เร็วขึ้น เช่น แอลกอฮอล์ ฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นต้น ซึ่งการแบ่งเซลล์ที่เร็วผิดปกตินี้จะทำให้เกิดความผิดพลาดในการซ่อมแซมสารพันธุกรรม จนส่งผลให้มีอัตราการกลายพันธุ์เพิ่มมากขึ้น หรืออาจเกิดความผิดปกติของจำนวนของแท่งโครโมโซมในเซลล์ที่แบ่งใหม่

สรุป

การเกิดมะเร็งมีหลายกลไกร่วมกัน โดยเป็นไปได้ยากที่จะระบุอย่างจำเพาะเจาะจงว่ามะเร็งเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง ซึ่งการศึกษากลไกการเกิดมะเร็งจะมีความสำคัญเพื่อการป้องกันการเกิดโรคหรือกำหนดวิธีรักษาได้อย่างตรงจุด

เอกสารอ้างอิง

(1). Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.

(2). Estcourt LJ, Bain BJ. WHO classification of leukemia. Brenner's Encyclopedia of Genetics2013. p. 329-36.

(3). Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.

(4). Russler-Germain DA, Spencer DH, Young MA, Lamprecht TL, Miller CA, Fulton R, et al. The R882H DNMT3A mutation associated with AML dominantly inhibits wild-type DNMT3A by blocking its ability to form active tetramers. Cancer Cell. 2014;25(4):442-54.

(5). Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. Nat Genet. 2011;43(4):309-15.

(6). Chueh AC, Tse JW, Tögel L, Mariadason JM. Mechanisms of Histone Deacetylase Inhibitor-Regulated Gene Expression in Cancer Cells. Antioxid Redox Signal. 2015;23(1):66-84.

(7). Satgé D, Nishi M, Sirvent N, Vekemans M. A tumour profile in Edwards syndrome (trisomy 18). Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016;172(3):296-306.

(8). Valentin LI, Perez L, Masand P. Hepatoblastoma Associated with Trisomy 18. J Pediatr Genet. 2015;4(4):204-6.

(9). Ly P, Eskiocak U, Kim SB, Roig AI, Hight SK, Lulla DR, et al. Characterization of aneuploid populations with trisomy 7 and 20 derived from diploid human colonic epithelial cells. Neoplasia. 2011;13(4):348-57.

(10). Giam M, Rancati G. Aneuploidy and chromosomal instability in cancer: a jackpot to chaos. Cell Div. 2015;10:3.

(11). Klein G, Klein E. Conditioned tumourigenicity of activated oncogenes. Cancer Res. 1986;46(7):3211-24.

(12). Schwab M, Amler LC. Amplification of cellular oncogenes: a predictor of clinical outcome in human cancer. Genes Chromosomes Cancer. 1990;1(3):181-93.

(13). Cowell IG, Sondka Z, Smith K, Lee KC, Manville CM, Sidorczuk-Lesthuruge M, et al. Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase IIβ-mediated DNA strand breaks and gene proximity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(23):8989-94.

(14). Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, Histone modifications and leukaemia stem-cell development. Nat Rev Cancer. 2007;7(11):823-33.

(15). Bernstein C, Prasad AR. DNA damage, DNA repair and Cancer. In: C. C, editor. New Research Directions in DNA Repair2013. p. 413-65.

(16). Katsurano M, Niwa T, Yasui Y, Shigematsu Y, Yamashita S, Takeshima H, et al. Early-stage formation of an epigenetic field defect in a mouse colitis model, and non-essential roles of T- and B-cells in DNA methylation induction. Oncogene. 2012;31(3):342-51.

(17). Saracut C, Molnar C, Russu C, Todoran N, Vlase L, Turdean S, et al. Secondary bile acids effects in colon pathology. Experimental mice study. Acta Cir Bras. 2015;30(9):624-31.

(18). Hayes RB, Yin S, Rothman N, Dosemeci M, Li G, Travis LT, et al. Benzene and lymphohematopoietic malignancies in China. J Toxicol Environ Health A. 2000;61(5-6):419-32.

(19). ACS. Benzene and cancer risk 2016 [Available from: https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/benzene.html.

(20). Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of Helicobacter pylori. Redox Rep. 2011;16(1):1-7.

(21). Smela ME, Hamm ML, Henderson PT, Harris CM, Harris TM, Essigmann JM. The aflatoxin B(1) formamidopyrimidine adduct plays a major role in causing the types of mutations observed in human hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(10):6655-60.

(22). O'Brien JM. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland, by P. Lichtenstein, N.V. Holm, P.K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe, and K. Hemminki. N Engl J Med 343:78-84, 2000. Surv Ophthalmol. 2000;45(2):167-8.

(23). Cole AJ, Zhu Y, Dwight T, Yu B, Dickson KA, Gard GB, et al. Comprehensive analyses of somatic TP53 mutation in tumours with variable mutant allele frequency. Sci Data. 2017;4:170120.

(24). Perri F, Pisconti S, Della Vittoria Scarpati G. P53 mutations and cancer: a tight linkage. Ann Transl Med. 2016;4(24):522.

(25). Williams A, Schumacher B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(5).

(26). Read A, Strachan T. Cancer Genetics. Human molecular genetics 2. New York: Wiley; 1999.

(27). Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017;317(23):2402-16.

(28). Halford S, Rowan A, Sawyer E, Talbot I, Tomlinson I. O(6)-methylguanine methyltransferase in colorectal cancers: detection of mutations, loss of expression, and weak association with G:C>A:T transitions. Gut. 2005;54(6):797-802.

(29). Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. Nature. 2014;505(7484):495-501.

(30). Budzinska MA, Tu T, d'Avigdor WM, McCaughan GW, Luciani F, Shackel NA. Accumulation of Deleterious Passenger Mutations Is Associated with the Progression of Hepatocellular Carcinoma. PLoS One. 2016;11(9):e0162586.

(31). McFarland CD, Yaglom JA, Wojtkowiak JW, Scott JG, Morse DL, Sherman MY, et al. The Damaging Effect of Passenger Mutations on Cancer Progression. Cancer Res. 2017;77(18):4763-72.

(32). Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract. 2012;2012:743193.

(33). Konecny GE, Meng YG, Untch M, Wang HJ, Bauerfeind I, Epstein M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. Clin Cancer Res. 2004;10(5):1706-16.

(34). Dehm SM, Bonham K. SRC gene expression in human cancer: the role of transcriptional activation. Biochem Cell Biol. 2004;82(2):263-74.

(35). Kodaz H, Kostek O, Hacioglu MB, Erdogan B, Kodaz CE, Hacibekiroglu I, et al. Frequency of RAS Mutations (KRAS, NRAS, HRAS) in Human Solid Cancer. EJMO. 2017;1(1):1-7.

(36). Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutations: Biological and Clinical Implications. Genes (Basel). 2016;7(7).

(37). Kanellou P, Zaravinos A, Zioga M, Spandidos DA. Deregulation of the tumour suppressor genes p14(ARF), p15(INK4b), p16(INK4a) and p53 in basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2009;160(6):1215-21.

(38). Shlush LI, Mitchell A, Heisler L, Abelson S, Ng SWK, Trotman-Grant A, et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. Nature. 2017;547(7661):104-8.

(39). Farinha P, Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT lymphoma. Gastroenterology. 2005;128(6):1579-605.

APPENDIX 1
INFORMATION FOR AUTHORS

All authors listed in a paper submitted to Asian Archives of Pathology (AAP) must have contributed substantially to the work. It is the corresponding author who takes responsibility for obtaining permission from all co-authors for the submission. When submitting the paper, the corresponding author is encouraged to indicate the specific contributions of all authors (the author statement, with signatures from all authors and percentage of each contribution can be accepted). Examples of contributions include: designed research, performed research, contributed vital new reagents or analytical tools, analysed data, and wrote the paper. An author may list more than one type of contribution, and more than one author may have contributed to the same aspect of the work.

Authors should take care to exclude overlap and duplication in papers dealing with related materials. See also paragraph on Redundant or Duplicate Publication in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at http://www.icmje.org/index.html.

The submitted manuscripts will be reviewed by the members of the Editorial Board or the expert reviewers. At the discretion of the Editorial Board, the manuscripts may be returned immediately without full review, if deemed not competitive or outside the realm of interests of the majority of the readership of the Journal. The decision (reject, invite revision, and accept) letter will be coming from the Editorial Board who has assumed responsibility for the manuscript's review. The editor's decision is based not just on technical merit of the work, but also on other factors such as the priority for publication and the relevance to the Journal's general readership. All papers are judged in relation to other submissions currently under consideration.

Categories of Manuscripts

1. **Letters to the Editor**

The letters to the editor are the reactions to any papers published in AAP. These letters will be reviewed by the Editorial Board and sent to the authors of the original paper with an invitation to respond. Letters and eventual responses will be published together, when appropriate.

- *Word Count: 300 – 500 words (excluding references and figure or table legends)*
- *Abstract: Not required*
- *References: Maximum of 10*
- *Figure or Table: Maximum of 1 (if needed)*

2. **Original Articles**

The original articles are the researches describing the novel understanding of anatomical pathology, clinical pathology (laboratory medicine), forensic medicine (legal medicine or medical jurisprudence), molecular medicine or pathobiology. Systematic reviews, meta-analyses and clinical trials are classified as articles. The articles should be clearly and concisely written in the well-organised form (see ***Organisation of Manuscripts***): abstract; introduction; materials and methods; results; discussion; and conclusions. The manuscripts that have passed an initial screening by the Editorial Board will be reviewed by two or more experts in the field.

- *Word Count: 3,000 – 5,000 words (excluding abstract, references, and figure or table legends)*
- *Structured Abstract (see **Organisation of Manuscripts**): 150 – 200 words*
- *References: Maximum of 150*
- *Figures or Tables: Maximum of 6*

3. **Review Articles**

The review articles are generally invited by the Editor-in-Chief. They should focus on a topic of broad scientific interest and on recent advances. These articles are peer-reviewed before the final decision to accept or reject the manuscript for publication. Therefore, revisions may be required.

- *Word Count: 3,000 – 5,000 words (excluding abstract, references, and figure or table legends)*
- *Unstructured Abstract: 150 – 200 words*
- *References: Maximum of 150*
- *Figures or Tables: Maximum of 4*

4. Case Reports

AAP limits publication of case reports to those that are truly novel, unexpected or unusual, provide new information about anatomical pathology, clinical pathology (laboratory medicine) or forensic medicine (legal medicine or medical jurisprudence). In addition, they must have educational value for the aforementioned fields. The journal will not consider case reports describing preventive or therapeutic interventions, as these generally require stronger evidence. Case reports that involve a substantial literature review should be submitted as a review article. The submitted case reports will undergo the usual peer-reviewed process.

- *Word Count: 1,200 – 2,000 words (excluding abstract, references, and figure or table legends)*
- *Unstructured Abstract: 150 – 200 words*
- *References: Maximum of 20*
- *Figures or Tables: Maximum of 4*

5. Case Illustrations

Case illustrations are aimed to provide education to readers through multidisciplinary clinicopathological discussions of interesting cases. The manuscript consists of a clinical presentation or description, laboratory investigations, discussion, final diagnosis, and up to 5 take-home messages (learning points). Regarding continuous learning through self-assessment, each of the case illustrations will contain 3 – 5 multiple choice questions (MCQs) with 4 – 5 suggested answers for each question. These MCQs are placed after the final diagnosis and the correct answers should be revealed after the references. The questions and take-home messages (learning points) are included in the total word count. The manuscripts that have passed an initial screening by the Editorial Board will be reviewed by two experts in the field.

- *Word Count: 1,000 – 2,000 words (excluding references and figure or table legends)*
- *Abstract: Not required*
- *References: Maximum of 10*
- *Figures: Maximum of 2*
- *Tables: Maximum of 5*

6. Technical Notes

The technical notes are brief descriptions of scientific techniques used in the anatomical pathology, clinical pathology (laboratory medicine), forensic medicine (legal medicine or medical jurisprudence), molecular medicine or pathobiology. The submitted manuscripts are usually peer-reviewed.

- *Word Count: Maximum of 1,000 words (excluding references and figure or table legends)*
- *Abstract: Not required*
- *References: Maximum of 5*
- *Figures or Tables: Maximum of 2*

Organisation of Manuscripts

1. General Format

The manuscripts written in English language are preferable. However, Thai papers are also acceptable, but their title pages, abstracts, and keywords must contain both Thai and English. These English and Thai manuscripts are prepared in A4-sized Microsoft Word documents with leaving 2.54-cm (1-inch) margins on all sides. All documents are required to be aligned left and double-spaced throughout the entire manuscript. The text should be typed in 12-point regular Times New Roman font for English manuscript and 16-point regular TH SarabunPSK font for Thai manuscript.

The running titles of English and Thai manuscripts are placed in the top left-hand corner of each page. They cannot exceed 50 characters, including spaces between words and punctuation. For the header of English paper, the running title will be typed in all capital letters. The page number goes on the top right-hand corner.

Footnotes are not used in the manuscripts, but parenthetical statements within text are applied instead and sparingly. Abbreviations should be defined at first mention and thereafter used consistently throughout the article. The standard abbreviations for units of measure must be used in conjunction with numbers.

All studies that involve human subjects should not mention subjects' identifying information (e.g. initials) unless the information is essential for scientific purposes and the patients (or parents or guardians) give written informed consent for publication.

2. Title Page

The title page is the first page of the manuscripts and must contain the following:

- The title of the paper (not more than 150 characters, including spaces between words)
- The full names, institutional addresses, and email addresses for all authors (If authors regard it as essential to indicate that two or more co-authors are equal in status, they may be identified by an asterisk symbol with the caption "These authors contributed equally to this work" immediately under the address list.)

- The name, surname, full postal address, telephone number, facsimile number, and email address of the corresponding author who will take primary responsibility for communication with AAP.
- Conflict of interest statement (If there are no conflicts of interest for any author, the following statement should be inserted: "The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.")

3. Abstract

A structured form of abstract is used in all Original Article manuscripts and must include the following separate sections:

- *Background: The main context of the study*
- *Objective: The main purpose of the study*
- *Materials and Methods: How the study was performed*
- *Results: The main findings*
- *Conclusions: Brief summary and potential implications*
- *Keywords: 3 – 5 words or phrases (listed in alphabetical order) representing the main content of the article*

4. Introduction

The Introduction section should clearly explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

5. Materials and Methods

The Materials and Methods section must be described in sufficient detail to allow the experiments or data collection to be reproduced by others. Common routine methods that have been published in detail elsewhere should not be described in detail. They need only be described in outline with an appropriate reference to a full description. Authors should provide the names of the manufacturers and their locations for any specifically named medical equipment and instruments, and all chemicals and drugs should be identified by their systematic and pharmaceutical names, and by their trivial and trade names if relevant, respectively. Calculations and the statistical methods employed must be described in this section.

All studies involving animal or human subjects must abide by the rules of the appropriate Internal Review Board and the tenets of the recently revised Helsinki protocol. Hence, the manuscripts must include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate.

6. Results

The Results section should concisely describe the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be presented either in the text or as tables and figures. It should follow a logical sequence. However, the description of results should not simply repeat the data that appear in tables and figures and, likewise, the same data should not be displayed in both tables and figures. Any chemical equations, structural formulas or mathematical equations should be placed between successive lines of text. The authors do not discuss the results or draw any conclusions in this section.

7. Discussion

The Discussion section should focus on the interpretation and the significance of the findings against the background of existing knowledge. The discussion should not repeat information in the results. The authors will clearly identify any aspects that are novel. In addition, there is the relation between the results and other work in the area.

8. Conclusions

The Conclusions section should state clearly the main summaries and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported. The author will also describe some indication of the direction future research should take.

9. Acknowledgements

The Acknowledgements section should be any brief notes of thanks to the following:

- *Funding sources*
- *A person who provided purely technical help or writing assistance*
- *A department chair who provided only general support*
- *Sources of material (e.g. novel drugs) not available commercially*

Thanks to anonymous reviewers are not allowed. If you do not have anyone to acknowledge, please write “Not applicable” in this section.

10. References

The Vancouver system of referencing should be used in the manuscripts. References should be cited numerically in the order they appear in the text. The authors should identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in parentheses or as superscripts. Please give names of all authors and editors. The references should be numbered and listed in order of appearance in the text. The names of all authors are cited when there are six or fewer. When there are seven or more, only the first three followed by “et al.” should be given. The names of journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus (see examples below). Reference to unpublished data and personal

communications should not appear in the list but should be cited in the text only (e.g. A Smith, unpubl. Data, 2000).

- *Journal article*
  1. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia – eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1141 – 5.
- *Books*
  2. Remington JS, Swartz MN. Current Topics in Infectious Diseases, Vol 21. Boston: Blackwell Science Publication, 2001.
- *Chapter in a book*
  3. Cunningham FG, Hauth JC, Leveno KJ, Gilstrap L III, Bloom SL, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, Hauth JC, Leveno KJ, Gilstrap L III, Brom SL, Wenstrom KD, eds. Williams Obstetrics, 22nd ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 761 – 808.

11. Tables

The tables should be self-contained and complement, but without duplication, information contained in the text. They should be numbered consecutively in Arabic numerals (Table 1, Table 2, etc.). Each table should be presented on a separate page with a comprehensive but concise legend above the table. The tables should be double-spaced and vertical lines should not be used to separate the columns. The column headings should be brief, with units of measurement in parentheses. All abbreviations should be defined in footnotes. The tables and their legends and footnotes should be understandable without reference to the text. The authors should ensure that the data in the tables are consistent with those cited in the relevant places in the text, totals add up correctly, and percentages have been calculated correctly.

12. Figure Legends

The legends should be self-explanatory and typed on a separate page titled "Figure Legends". They should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurement should be explained so that the figures and their legends are understandable without reference to the text.

If the tables or figures have been published before, the authors must obtain written permission to reproduce the materials in both print and electronic formats from the copyright owner and submit them with the manuscripts. These also follow for quotes, illustrations, and other materials taken from previously published works not in the public domain. The original resources should be cited in the figure captions or table footnotes.

13. Figures

All illustrations (line drawings and photographs) are classified as figures. The figures should be numbered consecutively in Arabic numerals (Figure 1, Figure 2, etc.). They are submitted electronically along with the manuscripts. These figures should be referred to specifically in the text of the papers but should not be embedded within the text. The following information must be stated to each microscopic image: staining method, magnification (especially for electron micrograph), and numerical aperture of the objective lens. The authors are encouraged to use digital images (at least 300 d.p.i.) in .jpg or .tif formats. The use of three-dimensional histograms is strongly discouraged when the addition of these histograms give no extra information.

14. Components

14.1. Letters to the Editor

The Letter to the Editor manuscripts consist of the following order:

- *Title Page*
- *Main Text*
- *References*
- *Table (if needed)*
- *Figure Legend (if needed)*
- *Figure (if needed)*

14.2. Original Articles

The Original Article manuscripts consist of the following order:

- *Title Page*
- *Structured Abstract*
- *Introduction*
- *Materials and Methods*
- *Results*
- *Discussion*
- *Conclusions*
- *Acknowledgements*
- *References*
- *Table (s)*
- *Figure Legend (s)*
- *Figure (s)*

14.3. Review Articles

The Review Article manuscripts consist of the following order:

- *Title Page*
- *Unstructured Abstract*

- *Introduction*
- *Main Text*
- *Conclusions*
- *Acknowledgements*
- *References*
- *Table (s)*
- *Figure Legend (s)*
- *Figure (s)*

14.4. Case Reports

The Case Report manuscripts consist of the following order:

- *Title Page*
- *Unstructured Abstract*
- *Introduction*
- *Case Description*
- *Discussion*
- *Conclusions*
- *Acknowledgements*
- *References*
- *Table (s)*
- *Figure Legend (s)*
- *Figure (s)*

14.5. Case Illustrations

The Case Illustration manuscripts consist of the following order:

- *Title Page*
- *Clinical Presentation or Description*
- *Laboratory Investigations*
- *Discussion*
- *Final Diagnosis*
- *Multiple Choice Questions (MCQs)*
- *Take-Home Messages (Learning Points)*
- *Acknowledgements*
- *References*
- *Correct Answers to MCQs*
- *Table (s)*
- *Figure Legend (s)*
- *Figure (s)*

14.6. Technical Notes

The Technical Note manuscripts consist of the following order:

- *Title Page*
- *Introduction*
- *Main text*
- *Conclusions*
- *Acknowledgements*
- *References*
- *Table (s)*
- *Figure Legend (s)*
- *Figure (s)*

Proofreading

The authors of the accepted manuscripts will receive proofs and are responsible for proofreading and checking the entire article, including tables, figures, and references. These authors should correct only typesetting errors at this stage and may be charged for extensive alterations. Page proofs must be returned within 48 hours to avoid delays in publication.

Revised Manuscripts

In many cases, the authors will be invited to make revisions to their manuscripts. The revised manuscripts must generally be received by the Editorial Board within 3 months of the date on the decision letter or they will be considered a new submission. An extension can sometimes be negotiated with the Editorial Board.

APPENDIX 2
BENEFITS OF PUBLISHING WITH ASIAN ARCHIVES OF PATHOLOGY

Asian Archives of Pathology (AAP) is an open access journal. Open Access makes your works freely available to everyone in the world. It provides a significant boost to the readership of your articles, and has been shown to have an increase in positive influence on citations and reuse. Hence, open-access leads to more recognition for our esteemed authors.

The journal has been sponsored by the Royal College of Pathologists of Thailand. We have the policy to disseminate the verified scientific knowledge to the public on a non-profit basis. Hence, we have not charged the authors whose manuscripts have been submitted or accepted for publication in our journal.

Since AAP is also a peer-reviewed journal, the submitted manuscripts will be reviewed by the members of the Editorial Board or the expert reviewers. The decision on these manuscripts is processed very fast without any delay and in shortest possible time. The processing period is 1 – 2 weeks. These decisions of the reviewers are unbiased and the decision (reject, invite revision, and accept) letter coming from the Editorial Board is always conveyed to the authors.

APPENDIX 3
SUBMISSION OF THE MANUSCRIPTS

Step 1: Access www.asianarchpath.com

Step 2: If you did not register before, please create an account first.

Step 3: Login with your username and password.

Step 4: Click the "+ New Submission" button on the upper right-hand side of the page.

Step 5: Proceed to fill up the Submission Form online and follow the directions given therein.

Step 6: Upload your manuscript file (s).

Step 7: Re-check the content of your manuscript (s) and the uploaded file (s) more carefully prior to the submission. If you have submitted your manuscript file (s) incorrectly, you must contact Editor-in-Chief of Asian Archives of Pathology immediately. The Editor-in-Chief can clear the incorrect attempt and allow you another submission.

Step 8: Click the "Submit Manuscript" button under Important Notice.

If you have any further enquires, please do not hesitate to contact the Journal.

APPENDIX 4
CONTACT THE JOURNAL

The Editorial Office of Asian Archives of Pathology

Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building
Phramongkutklao College of Medicine
315 Rajavithi Road, Rajadevi, Bangkok 10400 Thailand

Telephone: +66 (0) 90 132 2047

Fax: +66 (0) 2 354 7791

Email: editor@asianarchpath.com

APPENDIX 5
SUPPORT THE JOURNAL

Asian Archives of Pathology (AAP) has a mission of disseminating the unbiased and reliable medical knowledge on a non-profit basis. If you consider that this journal is useful for the public, you can support us by submitting your advertisements via the contact information below.

Dr Chetana Ruangpratheep
The Editorial Office of Asian Archives of Pathology
Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building
Phramongkutklao College of Medicine
315 Rajavithi Road, Rajadevi, Bangkok 10400 Thailand
Telephone: +66 (0) 90 132 2047
Fax: +66 (0) 2 354 7791
Email: editor@asianarchpath.com

Every support, small or big, can make a difference.

Thank you

Dr Chetana Ruangpratheep
MD, FRCPath (Thailand), MSc, PhD
Editor-in-Chief of Asian Archives of Pathology

ACADEMIC MEETINGS AND CONFERENCES

Announcements of academic meetings and conferences that are of interest to the readers of Asian Archives of Pathology (AAP) should be sent to the Editor-in-Chief at least 3 months before the first day of the month of issue. The contact information is shown below.

Dr Chetana Ruangpratheep
The Editorial Office of Asian Archives of Pathology
Department of Pathology, Floor 6, Her Royal Highness Princess Bejaratana Building
Phramongkutklao College of Medicine
315 Rajavithi Road, Rajadevi, Bangkok 10400 Thailand

Telephone: +66 (0) 90 132 2047

Fax: +66 (0) 2 354 7791

Email: editor@asianarchpath.com

WHAT IS INSIDE THIS ISSUE?

Review Articles:

Cellular injury 1
Chetana Ruangpratheep

Cellular and somatic deaths 13
Chetana Ruangpratheep

The basic concepts of carcinogenesis 29
Wittawat Chantkran