

مفهومی

نظریه تطبیقی تقدم موت بر حیات از منظر پزشکی و برداشتی از قرآن کریم

مصطفی قانعی^{۱*}، سعیده لطیفی^۲

۱. * نویسنده مسئول: فوق تخصص ریه، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیة‌الله (عج)، mghaneister@gmail.com
۲. کارشناس ارشد رشته زیست‌شناسی جانوری - سلولی و تکوین، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قائم‌شهر

پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۶/۱۷

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۹/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: در پزشکی امروز معنای ظاهری و اولیه برای «مرگ» در انسان یا موجود زنده، توقف فعالیت طبیعی یا فیزیولوژیک برای همیشه است. در علوم پایه پزشکی برای کلمه «مرگ» می‌توان اپوپتوزیس را یافت.

روش: این مطالعه با استفاده از مرور برخی مستندات و تحلیل شواهد صورت گرفته است.

یافته‌ها: فرمان موت در کلیه مخلوقات در زمان خلقتشان در درون آنها نهادینه شده است و این دو مخلوق یعنی موت و حیات کار خود را از ابتدا با هم آغاز می‌کنند ولی فرامین موت در پایان کار بیشتر فعال است و فرامین حیات در ابتدای امر فعالیت بیشتری دارد. اگر همه چیز به روال طبیعی پیش رود با اجل مسمی روبه‌رو خواهیم شد و اگر عواملی مرگ را تسریع کنند با اجل معلق روبرو خواهیم شد. رشد علمی انسان می‌تواند به انسان قدرتی ببخشد که عوامل تسریع‌کننده موت را به حداقل برساند و تنها رقم زنده اجل مسمی باشد. در حقیقت آنچه موجب تسریع در مرگ ما می‌شود به دست خود ما و ناشی از جهل ما است.

مشکلات ناشی از عدم تعادل در موت و حیات نظیر تقسیم بیش از اندازه سلول‌ها و کاهش آپوپتوز سلول‌ها می‌تواند مرگ برنامه‌ریزی سلولی را از برنامه‌ریزی خارج کند. در مراحل مختلف تشکیل جنین شاهد هستیم که موت و حیات در یک تعادل مدیریت شده، برنامه تشکیل یک بدن سالم را پیش می‌برند. بنابراین، برنامه مرگ برخی از سلول‌ها به موازات حیات بخشیدن به سایر سلول‌ها باید از قبل نوشته شده باشد. لذا موت باید قبل از حیات طراحی شده باشد تا بتواند قبل از شکل‌گیری سلول‌های زنده عمل خود را انجام دهد.

نتیجه‌گیری: آنچه بیان شد تعبیری از موت و حیات در سطح طبیعت است. تغییر رویکرد از مواد شیمیایی به مواد زیستی در حال انجام است زیرا نوعی تخریب‌پذیری بدون عارضه در تولیدات زیستی نهفته است. لذا طراحی مرگ در زمان تولید یک محصول برخاسته از حکمت است و وقتی معتقدیم که خداوند حکیم مطلق است می‌توان عالی‌ترین مظاهر این طراحی را در خلقت خداوند مشاهده کرد.

کلید واژه‌ها: آپوپتوزیس، حیات، رشد جنین، مرگ، مطالعه تطبیقی

مقدمه

آغاز سخن را با کلام خداوند شروع می‌کنیم:

«الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ لِيُبْلُوَكُمْ أَتَيْكُمْ أَحْسَنُ عَمَلًا وَهُوَ الْعَزِيزُ الْعَفُوفُ». همانکه مرگ و زندگی را پدید آورد تا شما را بیازماید که کدامتان نیکوکارترید و اوست ارجمند آمرزنده (سوره ملک- آیه ۲). آنچه در این آیه بایستی مورد تدبر و بحث قرار گیرد این است که تکلیف خلقت حیات روشن است و ما می‌دانیم که حیات و یا زندگی با همه عظمت خود «خلق» شده است.

سؤال این است که «خلق» «موت» چه معنایی می‌تواند داشته باشد؟ آنچه به ذهن ما متبادر می‌شود این است که فقدان حیات را «موت» می‌دانیم و حقیقت و اصل همان حیات است و موت زمانی بیان می‌شود که

حیاتی در کار نباشد یا حیات به پایان رسیده باشد. به عبارت دیگر حیات حقیقت و اصل است و زمانی که حیات به پایان برسد موت نامیده می‌شود.

اگر بخواهیم این معنا را قبول کنیم معنای خلق «موت» با ابهام روبرو می‌شود. خداوند حکیم خود را خالق «موت» و خالق «حیات» معرفی کرده است و موت را مقدم بر حیات آورده است و حیات را بعد از موت ذکر کرده است.

بدون تردید باید سراغ مفسران قرآن کریم که عمری را در این رشته تخصصی کار کرده‌اند برویم و از آنها سوال کنیم. به دلیل اینکه باید اختصار را در این مجموعه رعایت کنیم سراغ تفسیر المیزان می‌رویم و از این مفسر بزرگ قرن تفسیر آیه را جویا می‌شویم.

حضرت علامه طباطبایی در تفسیر این آیه می‌فرمایند:

حجم عملیات برای تولید سلول‌های جدید و از طرفی جمع‌آوری سلول‌های مرده نیاز به یک برنامه دارد.

مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (Apoptosis)

سلول‌های بدن به صورت بسیار سازمان یافته در ارگان‌ها و بافت‌های مختلف بدن وجود دارند. این آرایش سلولی نیاز به ثبات و تعادل از نظر تعداد دارد. کنترل این هموستاز (حفظ تعادل) طی پدیده‌های مختلفی صورت می‌گیرد. اگرچه تولید مثل سلولی فرآیندی بسیار مهم در این میان می‌باشد اما فرآیند مهم دیگری که منجر به این تعادل می‌شود تنظیم مرگ سلولی می‌باشد.

بین مرگ سلولی و تکثیر سلولی تناسبی وجود دارد. تا مادامی که موجود زنده همانند انسان در ایام کودکی و جوانی در حال رشد باشد میزان افزایش سلولی از مرگ سلولی وی بیشتر است. در میانسالی این میزان برابر و در پیری مرگ سلولی بیشتر از تکثیر سلولی است. بنابراین دلیل جوانی و کودکی و پیری در توازن و تعادل میزان مرگ سلول و تکثیر سلول رقم می‌خورد. ما پیر می‌شویم چون تعادل بین مرگ سلول و بازسازی آن به سمت مرگ بیشتر و بازسازی کمتر سوق پیدا می‌کند. اگر انسانی عمر بیشتر دارد یعنی کفه این تعادل و ترازو به سمت بازسازی سنگین‌تر است و پیری را به تاخیر می‌اندازد. برای نوسازی و تعمیر بدن امکان خاصی به نام سلول‌های بنیادی در بدن موجود زنده تعبیه شده است.

بعضی از بافت‌های ویژه در مهره‌داران مثل سلول‌های خون‌ساز و اپی‌تلیوم (بافت پوششی) در طول عمر موجود زنده، نوسازی می‌شوند و توسط سلول بنیادی که در این لایه‌ها وجود دارند با تکثیر سلولی و تمایز سلول‌ها بازسازی می‌شوند.

سلول‌های بنیادی در هر قسمت از بدن وظیفه دارند تا در ترمیم آن ناحیه کمک کنند. سلول‌های جایگزین با همان قدرت عمل و توانایی متناسب با عملکرد، هر قسمت از بدن را می‌سازند. اگر سلول‌های پوششی دستگاه گوارش ریزش دائم دارند، سلول‌های بنیادی دستگاه گوارش وظیفه دارند تا سلول‌های جدید جایگزین سلول‌های ریزش شده کنند. ریزش سلول‌های سطحی و پوشاننده روده از قبل طراحی شده است و با مدیریت دقیق رخ می‌دهد که همان «موت» است. ترمیم این ناحیه نیز در فرایند «حیات» بخشیدن به این عضو شکل می‌گیرد.

به عنوان مثال در پوشش (اپی‌تلیوم) دستگاه گوارش، با هر بار غذا خوردن تعداد زیادی از سلول‌های پوششی کنده شده و همراه با غذا هضم شده و باقی‌مانده آن نیز دفع می‌شود.

در قاعده اپی‌تلیوم دستگاه گوارش سلول‌های بنیادی وجود دارند که تکثیر یافته و تمایز می‌یابند و سلول‌های از دست رفته را جبران می‌کنند. در پوست نیز به همین صورت سلول‌هایی از سطح پوست کنده شده و دفع می‌شوند. از تکثیر سلول‌های بنیادی که در قاعده پوست قرار گرفته و

کلمه «حیات» در مورد چیزی به کار می‌رود که آن حالتی دارد که به خاطر داشتن آن حالت، دارای شعور و اراده شده است. و کلمه موت به معنای نداشتن آن حالت است. چیزی که هست به طوری که از تعلیم قرآن برمی‌آید معنای دیگری به خود گرفته، و آن عبارت از این است که همان موجود دارای شعور و اراده از یکی از مراحل زندگی به مرحله‌ای دیگر منتقل شود، قرآن کریم صرف این انتقال را موت خوانده با اینکه منتقل شونده شعور و اراده خود را از دست نداده، همچنان که از آیه «نحن قدرنا بینکم الموت... فیما لا تعلمون» این معنا استفاده می‌شد، بنابراین دیگر نباید پرسید چرا در آیه مورد بحث فرموده: خدا موت و حیات را آفریده مگر مرگ هم آفریدنی است؟ چون گفتیم از تعلیم قرآن برمی‌آید که مرگ به معنای عدم حیات نیست؛ بلکه به معنای انتقال است. امری وجودی که مانند حیات خلقت‌پذیر است.

در حقیقت موت اینجا چون قدرت انتقال دارد مخلوق محسوب می‌شود.

یافته‌های علم پزشکی در مورد مرگ

در پزشکی امروز نیز یک معنای ظاهری و اولیه برای «مرگ» داریم که به این معنا است که در انسان یا موجود زنده فعالیت طبیعی یا فیزیولوژیک برای همیشه متوقف شود همانند آنچه در توقف فعالیت قلب یا مغز رخ می‌دهد و یا تنفس از کار می‌افتد یا یک ارگان حیاتی فعالیت نکند و به این حالت «مرگ» اطلاق می‌شود.

این مفهوم برای عموم شناخته شده است. وقتی عمیق‌تر در علوم پایه پزشکی وارد می‌شویم و به دنبال مفاهیم پایه برای مرگ می‌رویم نکات قابل توجه می‌یابیم که می‌تواند تا حد زیادی معنای «خلق موت» را روشن کند.

در علوم پایه پزشکی برای کلمه «مرگ» می‌توان اپوپتوزیس را یافت. درک بهتر و دقیق فرآیندهای مرگ سلولی برای روشن شدن بحث بسیار کمک کننده است. همانگونه که می‌دانیم بدن ما از ارگان‌های مختلف ساخته شده است ولی همه ارگان‌های بدن ما از یک واحد به نام سلول ساخته شده‌اند و اتصال سلول‌های مختلف به یکدیگر از انواع مختلف، یک ارگان را می‌سازند گاهی هم این سلول‌ها همانند سلول‌های خونی به طور مجزا از یکدیگر هستند و در گردش خون ما فعالیت می‌کنند.

هر روز سلول‌های پوشاننده دستگاه گوارش و سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی دچار مرگ می‌شوند و سلول جدید جای آن را می‌گیرد و این روند در طول زندگی یک فرد ادامه دارد.

برای آنکه ابعاد موضوع بهتر روشن شود یک آمار از مرگ روزانه سلولی در بدن انسان می‌تواند برای آغاز یک تفکر مفید باشد.

در یک فرد بالغ روزانه حدود ۵۰-۷۰ میلیارد سلول دچار مرگ سلولی می‌شوند بدون اینکه شما متوجه این موضوع باشید این تعداد سلول مرده از بدن جمع می‌شود و به وسیله سلول‌های جدید جایگزین می‌شود. این

با تمایز به سلول‌های پوستی جدید، ناحیه سطحی پوست ترمیم می‌شود. این نوع از تنظیم سلولی زمانی اتفاق می‌افتد که نیازی به وجود برخی از انواع سلول‌ها نمی‌باشد و یا حضور (وجود) این سلول‌ها می‌تواند تهدیدی برای حیات ارگان به حساب آیند. در این حالت سلول‌ها دچار یک نوع از مرگ سلولی، به نام مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌شوند و این یک فرایند کاملاً طبیعی است.

به علل مختلفی و طی برنامه‌های سلولی، سلول‌ها دچار مرگ می‌شوند. آپوپتوز شکلی از مرگ سلولی به صورت یک سری مراحل مولکولی در سلول است که طی فرایند مرگ برنامه‌ریزی شده سلول رخ می‌دهد و در واقع آپوپتوز را می‌توان این‌طور تعریف کرد: مرگ برنامه‌ریزی سلول‌های بدن انسان در یک روند طبیعی حیات.

در لغت آپو به معنی جدا شدن و پتوز به معنی افتادن است. در نتیجه معنای کلی آپوپتوز از نظر لغوی به معنی جدا شدن و افتادن است. در تعریف پزشکی به این دلیل که سلول‌ها از زندگی خود جدا می‌شوند و طی یک روند طبیعی می‌میرند به این واژه، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی اطلاق می‌شود و در واقع مرگ یک سلول به نفع سلول‌های دیگر است.

اغلب منابع دو واژه آپوپتوز و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را مترادف هم به کار برده، عده‌ای دیگر نیز آپوپتوز را مهمترین نوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی قلمداد کرده‌اند. این محققان مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را به صورت یک عنوان کلی برای بیان و توصیف مرگ فیزیولوژیک سلولی به کار برده و آن را برحسب عامل ایجادکننده مرگ سلولی، مکانیسم عمل، تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی به دو نوع مرگ برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوزی و مرگ برنامه‌ریزی شده غیر آپوپتوزی تقسیم‌بندی می‌کنند.

آپوپتوز یک فرایند بیوشیمیایی هماهنگ است که به مرگ سلول منتهی می‌شود و به سه نوع آپوپتوز، شبه آپوپتوز و شبه نکروز دسته‌بندی می‌شود. مهم‌ترین حالت مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی آپوپتوز است که نقش کلیدی را در تکامل، سیستم ایمنی و زندگی طبیعی موجودات پسرولوی بازی می‌کند.

این نکته بسیار مهم است که آپوپتوز روندی همیشه کامل و بی‌نقص نیست. گاهی یک محرک خارجی باعث می‌شود، سلول‌ها به اشتباه وارد مسیر آپوپتوز شوند و این روند اشتباه بر اثر حضور محرک‌های آپوپتوزی است. برای مثال زمانی که سلول در معرض رادیکال‌های آزاد یا تابش‌های جهش‌زا و یا تحت تاثیر استرس قرار می‌گیرند امکان دارد که آپوپتوز روی دهد و سلول را به سمت مرگ سوق دهد. برای مثال عضوی از بدن که در معرض امواج رادیو اکتیو قرار می‌گیرد، سلول‌های آن به سمت مرگ هدایت می‌شوند. برای همین ما در پزشکی امروزه عضو مبتلا به سرطان را در معرض اشعه گامای رادیواکتیو و یا پروتون قرار می‌دهیم تا فرایند مرگ را در سلول تحریک کند و تعداد سلول سرطانی در آن عضو کم شود. گاهی هم روند مرگ سلول بر اساس برنامه به تاخیر می‌افتد و سلول‌هایی که باید دچار آپوپتوز شوند، وارد مسیر آپوپتوزی نمی‌شوند. اینجا سرطان رخ می‌دهد و یک عضو به شکل ناموزون رشد می‌کند. اگر فرایند مرگ به موقع رخ دهد سرطان نیز دیگر وجود نخواهد داشت.

در لغت آپو به معنی جدا شدن و پتوز به معنی افتادن است. در نتیجه معنای کلی آپوپتوز از نظر لغوی به معنی جدا شدن و افتادن است. در تعریف پزشکی به این دلیل که سلول‌ها از زندگی خود جدا می‌شوند و طی یک روند طبیعی می‌میرند به این واژه، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی اطلاق می‌شود و در واقع مرگ یک سلول به نفع سلول‌های دیگر است.

اغلب منابع دو واژه آپوپتوز و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را مترادف هم به کار برده، عده‌ای دیگر نیز آپوپتوز را مهمترین نوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی قلمداد کرده‌اند. این محققان مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را به صورت یک عنوان کلی برای بیان و توصیف مرگ فیزیولوژیک سلولی به کار برده و آن را برحسب عامل ایجادکننده مرگ سلولی، مکانیسم عمل، تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی به دو نوع مرگ برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوزی و مرگ برنامه‌ریزی شده غیر آپوپتوزی تقسیم‌بندی می‌کنند.

آپوپتوز یک فرایند بیوشیمیایی هماهنگ است که به مرگ سلول منتهی می‌شود و به سه نوع آپوپتوز، شبه آپوپتوز و شبه نکروز دسته‌بندی می‌شود. مهم‌ترین حالت مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی آپوپتوز است که نقش کلیدی را در تکامل، سیستم ایمنی و زندگی طبیعی موجودات پسرولوی بازی می‌کند.

این روند با دخالت مکانیسم‌های مشخصی انجام می‌شود و در واقع، یکسری از اتفاقات بیوشیمیایی منجر به تغییرات مورفولوژیک می‌شود: برآمدگی‌های سلولی (غشاء سلول به سمت خارج برجسته می‌شود) اتفاق می‌افتد، طی آن حجم سلول کاهش یافته و سلول‌ها کوچک شده و به صورت متراکم و فشرده درآمده و طی آن DNA (کروماتین) متراکم شده و قطعه‌قطعه می‌شود و اسکلت سلولی به تدریج از دست رفته و سطح سلولی تغییر پیدا کرده و از بین می‌رود و سلول دچار تغییر شده و اندامک‌های داخلی سلولی مانند میتوکندری و لیزوزوم سالم می‌مانند.

محتویات سلولی به صورت اجسامی درمی‌آید که اجسام آپوپتوزی نامیده می‌شود. سلول‌های فاگوسیت‌کننده (بیگانه‌خوار) اجسام آپوپتوزی را فاگوسیت کرده، بلعیده و از بین می‌برند. در واقع وزیکول‌هایی که از

تعبیر اجل مسمی و اجل معلق با نظریه تطبیقی

اکنون که با آپوپتوز آشنا شدیم و دریافتیم که نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده از ابتدای خلقت یک سلول در وی نهادینه می‌شود و تعبیری از خلق موت برای ما حاصل شد می‌توانیم مشابهت‌هایی از این مرگ را با «اجل مسمی» تصور کنیم. درون همه مخلوقات در زمان خلقتشان، فرمان موت نهادینه شده است و این دو مخلوق یعنی موت و حیات کار خود را از ابتدا با هم آغاز می‌کنند ولی فرامین موت در پایان کار بیشتر فعال است و فرامین حیات در ابتدای امر فعالیت بیشتری دارد. همیشه تعادل این دو، سنین مختلف را رقم می‌زند. در یک جوان بالغ تعادل به گونه‌ای است که تکثیر سلول و ترمیم، سریع‌تر و بیشتر است و در پیری این میزان کاهش می‌یابد. اگر به مطالب بالا رجوع کنیم درمی‌یابیم بعضی عوامل باعث تسریع روند مرگ سلولی می‌شود. در انسان و سایر موجودات نیز عواملی می‌توانند روند مرگ را تسریع بخشند. اگر همه چیز به روال طبیعی پیش رود با اجل مسمی روبرو خواهیم شد و اگر عواملی مرگ را تسریع کنند با اجل معلق روبرو خواهیم شد. رشد علمی انسان می‌تواند به انسان قدرتی ببخشد که عوامل تسریع کننده موت را به حداقل برساند و تنها رقم‌زننده اجل مسمی باشد. در حقیقت آنچه موجب تسریع در مرگ ما می‌شود به دست خود ما و ناشی از جهل ما است. اگر طب مدرن، رعایت بهداشت و کاهش عوامل خطر با یکدیگر موفق شده‌اند امید به زندگی را در ایران در بین زن و مرد حدود سی سال نسبت به قبل از انقلاب اسلامی افزایش دهند، در حقیقت علل تسریع کننده مرگ را کاهش داده‌اند. ما نمی‌دانیم اجل مسمی چه زمانی است؟

مشکلات ناشی از عدم تعادل در موت و حیات

تعادل در واژه مرگ و حیات جای تدبیر و تامل دارد. در بدن انسان اگر روند مرگ سلول، دچار اختلال شود ممکن است بیماری سرطان بروز کند. امروزه سرطان جزء پنج علت اول مرگ در دنیا است و هزینه‌های هنگفتی برای درمان آن انجام می‌گیرد. در واقع برخی از سرطان‌ها می‌توانند نتیجه شکست در آغاز فرآیندهای آپوپتوز باشند. داروهایی که در شیمی‌درمانی به صورت موفق مورد استفاده بودند می‌توانند موجب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شده و موجب بهبود شوند.

در ایجاد سرطان ۲ عامل دخالت دارند:

۱. تقسیم بیش از اندازه سلول‌ها
۲. کاهش آپوپتوز سلول‌ها [سلول‌ها کمتر از حد نرمال دچار آپوپتوز شوند].

سرطان بیماری است که در آن سلول‌های بدن در یک تومور بدخیم به طور غیرعادی تکثیر و تقسیم می‌شوند و بافت‌های سالم را نابود می‌کنند. در یک جاندار سالم همیشه بین میزان تقسیم سلولی و مرگ طبیعی سلولی و تمایز تعادل وجود دارد. سلول‌های سرطانی از این تعادل

دانشمندان تلاش می‌کنند تا با کنترل روند آپوپتوزی سلول‌ها و کنترل نوع سلول آپوپتوزی، بیماری‌هایی چون سرطان و ایدز و پارکینسون و الزایمر را درمان کنند. امروزه درمان سرطان با استفاده از شیمی‌درمانی و یا پرتو درمانی بر اساس تحریک آپوپتوزی سلول‌های هدف صورت می‌گیرد.

در بافت‌های سالم به دلیل تشکیل سلول‌های جدید، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، دچار تعادل می‌شود زیرا اگر این اتفاق جبران نشود بافت‌های بدن به دلیل مرگ سلول‌ها تحلیل رفته و یا اگر تشکیل سلول‌های جدید بدون حضور آپوپتوزی به تنهایی انجام شود بافت‌ها بزرگ‌تر از حد معمول خواهند شد.

تحقیقات بیولوژی بسیاری به این پدیده اختصاص داده شده است. اگر این تعادل برقرار نباشد و میزان آپوپتوز بیش از اندازه افزایش یابد می‌تواند منجر به بیماری‌هایی مانند آلزایمر، پارکینسون، ایدز و سکت قلبی شود. بنابراین زمانی که زنده ماندن یک سلول، حیات موجود زنده را به خطر بیندازد، سلول با مرگ برنامه‌ریزی شده، خودکشی می‌کند.

در افراد بالغ روزانه حدود ۵۰ تا ۷۰ میلیارد سلول و در یک کودک ۸ تا ۱۴ ساله ۲۰ تا ۳۶ میلیون سلول دچار آپوپتوز می‌شوند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مرگ سلولی اتفاقی نیست، ژن‌های خاصی در این میان دخیل هستند و مدیریت کار مرگ را عهده‌دار هستند (۵).

آپوپتوز می‌تواند در سلول‌هایی که بعد از ترمیم آسیب می‌بینند یا با ویروس آلوده می‌شوند یا سلول‌هایی که تحت فشار گرسنگی هستند اتفاق بیفتد. این به آن معنا است که اگر سلولی به دلیل آلودگی به ویروس یا استرس یا سموم عملکرد خود را از دست بدهد به شکل مدیریت شده به سمت مرگ هدایت می‌شود. آسیب دیدن DNA در اثر اشعه یونیزه‌کننده یا مواد شیمیایی سمی هم ممکن است موجب تحریک آپوپتوز از طریق عمل بر روی ژن کنترل کننده تومور P53 شود (۶).

تصمیم برای آپوپتوز ممکن است از طرف خود سلول یا سلول‌های اطراف یا از سوی سلول‌هایی که جزء سیستم ایمنی بدن هستند باشد.

فرایند آپوپتوز توسط محدوده‌ی گوناگونی از سیگنال‌های سلولی کنترل می‌شود که این سیگنال‌ها ممکن است از محرک‌های داخل سلولی یا از محرک‌های خارج سلولی ناشی شوند. محرک‌های خارج سلولی ممکن است شامل هورمون‌ها، فاکتورهای رشد، اکسید نیتروژن NO و یا سیتوکین‌ها شوند و بنابراین باید از عرض غشای پلاسمایی عبور کنند و اثر بگذارند. این سیگنال‌ها بطور مثبت یا منفی موجب آپوپتوز می‌شوند.

سیگنال‌های داخل سلولی در واقع پاسخی هستند از طرف سلول به استرس‌ها و ممکن است در نهایت منجر به خودکشی سلولی شوند. گرما، تشعشع، محرومیت از تغذیه، آلودگی ویروسی و هیپوکسی همه عواملی هستند که ممکن است منجر به ایجاد سیگنال‌های داخل سلولی آپوپتوز توسط سلول‌های آسیب دیده شوند.

مشخصی بوده و پس از آن، توسط مرگ برنامه‌ریزی شده دچار مرگ می‌شوند و در واقع در این میان فعالیت چندین ژن با این پدیده توأم می‌باشد. گروهی از این پروتئین‌های حاصل، موجب القا آپوپتوز شده، گروهی نیز برای پیشبرد آپوپتوز حیاتی هستند و گروهی نیز نقش مهاری برای آپوپتوز دارند.

تأثیر مواد مختلف بر مرگ برنامه‌ریزی سلولی

مرگ برنامه‌ریزی سلولی گاهاً خود، از برنامه‌ریزی خارج می‌شود چون ممکن است تأثیر برخی مواد و داروها نیز این پدیده را ایجاد کنند مانند رادیکال‌های آزاد و اکسیداسیون. اشعه‌ها به دو دسته اشعه‌های یونیزه‌کننده و غیر یونیزه‌کننده تقسیم می‌شوند. اشعه‌های غیر یونیزه‌کننده مانند اشعه UV و یا ماورا بنفش و پرتوهای یونیزه‌کننده مانند اشعه x و گاما هستند. بنابراین قرارنگرفتن در معرض اشعه‌های یونیزه و غیر یونیزه مضر و همچنین استفاده از مواد غذایی سالم مانند میوه‌ها و فیبرها نظیر گوجه‌فرنگی و هویج (سرشار از آنتی‌اکسیدان) می‌توانند اثر مضر رادیکال‌های آزاد را خنثی کند و با کم کردن رادیکال‌های آزاد می‌توان سن سلول را افزایش داده و از پیری جلوگیری کرد. در واقع از آپوپتوز جلوگیری شده و سن سلول افزایش پیدا می‌کند. یکی از دلایل استفاده از گرم‌های ضدآفتاب جلوگیری از مرگ نا به هنگام سلولی است. مکانیسم آپوپتوز یکی از اصلی‌ترین راه‌های حذف سلول‌های ناخواسته است که در بدن موجودات پرسلولی و حتی تک سلولی انجام می‌شود. بسیاری از ویروس‌ها محصول‌های خاصی را برای کنترل این فرایند زیستی به نفع خود تولید می‌کنند و سیستم ایمنی نیز برای مقابله با بسیاری از پاتوژن‌ها از جمله ویروس‌ها از این مسیر استفاده می‌کند. وقوع این پدیده چه به صورت افزایشی و چه کاهشی باعث ایجاد سرطان یا بیماری‌هایی نظیر آلزایمر و پارکینسون می‌شود. شناسایی این فرایند سلولی و راه‌های کنترل آن در دستیابی به داده‌های ضدسرطانی و ضدالتهایی راه‌گشاست. مطالعات نشان داده‌اند هر عاملی که از رشد و تکامل طبیعی سلول‌ها جلوگیری کند، مانند قرارگیری در معرض عوامل توکسیک یا انجماد، ممکن است زمینه را برای بروز آپوپتوز در آنها فراهم می‌کند.

تکوین جنین وابسته به تعادل در مرگ و حیات

زیست‌شناسان بررسی‌کننده رشد و نمو جنین، نخستین کسانی بودند که مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها را مورد توصیف قرار دادند و تشریح کردند که چطور در مرحله جنینی برخی از سلول‌های غیرضروری و زاید توسط این فرآیند از بین می‌روند. بهترین مثال عینی این فرآیند را می‌تواند در دگردیسی لارو قورباغه و وزغ‌ها(تتارها) و تحلیل برخی از اندام‌ها برای رسیدن به بلوغ مشاهده کرد.

خودکشی سلولی در شکل دادن رشد مغزی نیز نقش برجسته‌ای به عهده

خارج شده و به شکل غیرعادی تقسیم و رشد می‌کنند. سلول‌ها از این کنترل طبیعی فرار می‌کنند و مسیر کنترل نشده تقسیم سلولی و مهاجرت را در پیش می‌گیرند که می‌تواند منجر به نابودی و مرگ موجود زنده شود.

لذا تمرکز دانشمندان متخصص مرگ سلولی این است که تعادل در مرگ و حیات سلول را همیشه در بهترین سطح نگه دارند. یعنی سلولی که باید از بین برود فرایند آپوپتوزیس در آن به موقع رخ دهد و این فرایند در شرایطی باعث مرگ سلول عادی و سالم نشود. اگر سلول مغز به حیات طبیعی خود ادامه دهد بیماری آلزایمر بروز نمی‌کند ولی وقتی سلول‌های مغزی دچار آپوپتوز شوند بیماری آلزایمر و چند بیماری دیگر بروز خواهد کرد. پس در سلول سرطانی ما خواهان آن هستیم که مرگ سلولی تسریع شود و در سلول مغزی خواهان تعویق یا توقف آن هستیم. برقراری این تعادل بسیار کمک‌کننده است. زمانی ما شاهد پیری زودرس در سلول‌ها هستیم که سلول‌های پیر با سلول‌های جوان جایگزین نمی‌شوند و فعالیت‌های بدن دچار اختلال می‌شود. همانگونه که پیری جمعیت باعث می‌شود کارایی جامعه دچار اختلال شود و ترکیب جمعیتی که افراد سالخورده آن سهم بزرگی داشته باشند، توانمندی خود را از دست خواهد داد، پیری انسان نیز حاصل سلول‌هایی است که دیگر بازسازی نمی‌شوند. مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های سالم فرآیند بسیار مهمی در توسعه و رشد و نمو بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن به شمار می‌رود و بدون وجود این فرآیند، روند رشد و نمو بسیاری از بافت‌ها و اندام‌ها دچار اختلال می‌شود؛ اما همین روند مفید و ضروری در بسیاری از بیماری‌ها نیز نقش قابل توجهی ایفا می‌کند. لذا اصل بر تعادل موت و حیات است. باید بین مرگ و بازسازی و مرگ و ترمیم یک تعادل برقرار باشد. شناخت رموز این تعادل و به کارگیری آن در جهت سلامت انسان، نقش مهمی در یک زندگی سالم خواهد داشت.

همچنین زمانی که سلول، تحت تأثیر عوامل مختلف محیطی یا درونی، نظیر برخی اشعه‌ها و پرتوها، برخی داروها و برخی هورمون‌ها قرار گیرد، DNA آن دستخوش تغییراتی شده و در صورتی که از بین نرود و مسیرهای مختلف آپوپتوز را تحریک کند، این تغییرات می‌تواند منجر به ناهنجاری‌های شدید از جمله سرطانی شدن سلول‌ها شود.

همان‌طور که گفته شد، در واقع آپوپتوز فرآیند منظمی است که در آن خود سلول به صورت فعال و مؤثر در مرگ خود شرکت کرده و باعث حفظ تعادل در میان جمعیت انواع مختلف سلول می‌شود.

در میان گلبول‌های خونی و حفظ تعادل میان ساخت و مرگ سلول‌ها نیز این پدیده بسیار حائز اهمیت است.

روزانه حدود ۵ میلیارد سلول خونی به دلیل حفظ تعادل بین سلول‌ها و تولید مدام آن‌ها در مغز استخوان توسط آپوپتوز حذف می‌شوند.

گلبول‌های سفید تولید شده طی خون‌سازی دارای طول عمر

دارد و بسیاری از سلول‌های اولیه به مرور طی این فرآیند حذف می‌شود. طی دوران جنینی و طی تکامل بافت‌ها پدیده آپوپتوزیس به صورت بسیار فعال در حال انجام است. پدیده آپوپتوز در دوران جنینی می‌تواند تغییرات مثبتی در جنین ایجاد کند. در دوران جنینی بین انگشتان پرده‌ای وجود دارد که منجر به چسبیدن انگشتان دست در مراحل ابتدایی تشکیل جنین (رویان) می‌شود. از بین رفتن این پرده و تشکیل صحیح انگشتان، با این پدیده انجام می‌گیرد. همچنین در تکامل مغز و ارگان‌های تولید مثلی نقش حائز اهمیتی دارد.

طی تکوین مغز، سلول‌های بسیار بیشتری از میزان مورد نیاز، تولید می‌شود و در این میان، آن دسته از سلول‌های مغزی که اتصالات سیناپسی تولید نمی‌کنند طی فرآیند آپوپتوز از بین می‌روند.

فرآیند آپوپتوز در فرآیند قاعدگی نیز ضروری است. آپوپتوز در مراحل مختلف تکامل موجود زنده نقش دارد و چنانچه اختلالی در تنظیم آن ایجاد شود بیماری‌های گوناگونی را موجب می‌شود. این پدیده یک مرحله فعال و وابسته به انرژی است که عوامل ژنتیکی در آن نقش دارند.

مرگ برنامه‌ریزی شده در ابتدای شکل‌گیری جنین انسان

بلافاصله بعد از تشکیل سلول تخم و رشد آن بایستی هر سلول به سمت هدفی که برای وی تعیین شده است برود لذا نوعی از رشد با یک پیکر تراشی مینیاتوری همزمان آغاز می‌شود. همانند یک مجسمه ساز که برخی از زوئندرا از یک توده سنگ یا فلز می‌تراشد تا پیکر مورد نظر را ایجاد کند در سلول تخم نیز از یک توده حیاتی در حال رشد فرمان مرگ سلولی نیز صادر می‌شود تا ساختار بدن انسان به زیباترین و کامل‌ترین وجه شکل گیرد. در ادامه ابتدا نحوه شکل‌گیری جنین توضیح داده می‌شود و در ضمن به شکل‌گیری مواردی اشاره می‌شود که بایستی آپوپتوزیس (مرگ برنامه‌ریزی شده) نیز همزمان اجرایی شود.

با کمی دقت و تفکر متوجه می‌شویم که برنامه مرگ سلولی در زمان تدوین برنامه سلول نگاشته شده است تا هر سلول در زمان خود، کنار برود تا ساختار کلی بدن بر اساس برنامه شکل گیرد. اگر مرگ برنامه‌ریزی شده را از جنین انسان حذف کنیم هیچ‌گاه یک انسان کامل و بی‌نقص نخواهیم داشت. شما انسان‌هایی را می‌بینید که پس از تولد دو انگشت آن‌ها به هم چسبیده است این چسبیدگی بایستی با مرگ پرده بین دو انگشت در زمان جنینی موجبات جدایی دو انگشت را فراهم می‌کند ولیکن فقدان مرگ برنامه‌ریزی شده موجب چسبیدگی دو انگشت به هم در زمان تولد می‌شود در شکل‌گیری تمام اعضای بدن بایستی توأم با رشد و شکل‌گیری جنین و خلق سلول‌های جدید مرگ سلولی نیز براساس برنامه صورت پذیرد.

دسته‌ای از سلول‌های بدن رویان (جنین پیش از تولد) مرحله‌ای را طی می‌کند تا از حالت سلولی به نوزادی کامل تکوین یابد در هر مرحله پاره‌ای از اتفاقات، رویان را به سوی موجودی کامل سوق می‌دهد. به موجود زنده در

حال تکوین از هنگام لقاح و تشکیل تخم تا هنگام تولد، جنین می‌گویند. طی هفته‌های ۳ تا ۸ تکامل که به آن دوران رویایی گویند، بافت‌ها و ارگان‌های خاص ایجاد شده و در پایان دوره ارگان‌های اصلی هر سیستم ایجاد می‌شود. و در این مرحله جنین انگشتان دست و پا شکل می‌گیرند. این شکل‌گیری انگشتان به این صورت که طی ماه دوم و با شروع هفته پنجم اندام‌های دست و پا به شکل باله مانند آشکار می‌شوند (جوانه‌های ابتدایی دست و پا) و با ادامه رشد قسمت‌های انتهایی این جوانه‌ها پهن شده و پنج قسمت ضخیم‌تری که بین این قسمت قرار گرفته‌اند از یکدیگر جدا شده و این مقدمه تشکیل انگشتان است. این جدا شدگی، حاصل فعالیت دسته‌ای از سلول‌ها هستند که دچار مرگ برنامه‌ریزی سلولی شده‌اند.

جنین انسان از طول ۱۵۰ میکرومتر به هنگام جایگزینی (اتصال به دیواره رحمی)، تا طول ۵۰ cm در طول ۹ ماه بارداری رشد می‌کند. طی ۸ هفته اول حاملگی (بارداری) بدن جنین از نظر اندازه خیلی بزرگ نمی‌شود؛ اما طرح اولیه انسانی به صورت مینیاتوری گذاشته می‌شود. مینیاتور دست، پا و سر. بیشترین نرخ رشد در ۴ ماهگی رخ می‌دهد تا وقتی که جنین ۱۰ سانتی‌متر در ماه رشد می‌کند. رشد بعد از تولد هم از یک الگوی کاملاً شناخته شده‌ای تبعیت می‌کند.

حال یک سلول تنها به نام تخم یا به عبارتی تخمک و اسپرم لقاح یافته می‌تواند صدها نوع سلول تخصص یافته را ایجاد کند مانند سلول‌های عضلانی، نورون‌ها، سلول‌های عدسی چشم، سلول‌های خونی و چربی و غیره.

توالد نسل سلول‌ها را به انواع سلول‌ها تمایز گویند. البته تمام سلول‌ها اطلاعات ژنتیکی یکسانی دارند. حال چگونه این سلول‌ها با داشتن اطلاعات مشابه به انواع سلول‌ها تمایز می‌یابند؟ سلول‌های تمایز یافته بدن موجود زنده به صورت تصادفی توزیع نشده‌اند؛ بلکه به صورت منظمی در قالب بافت‌ها در بدن وجود دارند.

هر دسته از سلول‌های بدن طبق برنامه بسیار منظم خلقت، می‌دانند چند بار باید تقسیم شوند. اسپرم و تخمک سلول‌های بسیار تخصص یافته هستند که تنها این دو سلول هستند که می‌توانند موجود زنده جدیدی را به وجود بیاورند (برای مثال قلب).

در واقع تکوین با تولید مثل آغاز می‌شود و بعد از آن در طی تکوین، سرنوشت آن به تداخل بین اجزا و سلول‌های موجود در اطراف آن بستگی دارد. در واقع مسئله در مورد چگونگی تداخل بین سلول‌ها برای ایجاد جنین است.

تغییرات بسیار زیادی که در بیوشیمی سلولی و عملکرد سلول صورت می‌گیرد طی روندی به نام تعهد سلولی (Commitment) انجام می‌شود.

به عنوان مثال طی روند تکوین، سلول متعهد می‌شود تا سرنوشت خاصی به خود بگیرد. مثلاً به سلول‌های ماهیچه‌ای، قلبی، خون، استخوان و ... اختصاص یابد.

هم چسبیده است. باید به موازات تشکیل انگشتان، شیار بین انگشتان دچار مرگ سلولی شوند تا انگشتان فعالیت طبیعی خود را داشته باشد. اگر در کل جنین و تشکیل آن دقت کنیم می‌بینیم این عمل باید در قالب مرگ سلولی به موازات تشکیل مغز، قلب، ریه، اندام و غیره نیز انجام شود. اگر این موضوع را بپذیریم باید قبول کنیم که برنامه مرگ برخی از سلول‌ها به موازات حیات بخشیدن به سایر سلول‌ها، از قبل نوشته شده باشد لذا موت باید قبل از حیات طراحی شده باشد تا بتواند قبل از شکل‌گیری سلول‌های زنده عمل خود را انجام دهد.

نتیجه‌گیری

آنچه بیان شد تعبیری از موت و حیات در سطح طبیعت است که برای همه ما مشهود است و با تجربه قابل اثبات است. از آنجا که خالق هستی مراتبی را در مخلوق خود حین خلق آنها قرار داده است و پایین‌ترین مرتبه آن عالم طبیعت است که از فرایندهای آن در موت و حیات ذکری به میان آورده شد. در سطوح عالی‌تر از حیات نیز همین قاعده جریان دارد ولی با علم تجربی قابل اثبات نیست و با چشم عادی قابل مشاهده نشده است.

در کل عالم وجود و تمام اجزای آن بایستی فرایند مشابهی وجود داشته باشد زیرا خداوند در خلقتش هیچ اختلافی نیست.

اگر دقت کنیم امروز بشر به حدی از شعور رسیده است که هر چه می‌سازد تلاش می‌کند تا تجزیه‌پذیری آن را در طبیعت نیز پیش‌بینی کند. انسان در دهه‌های گذشته صنایع پلاستیک‌سازی را آغاز کرد و ناگهان با انبوهی از ضایعات ماندگار در طبیعت مواجه شد که در حال تبدیل به یک ضایعه زیست‌محیطی است. امروز با رشد علمی که برای وی ایجاد شده تلاش می‌کند تا به جای پلاستیک مجدداً از مواد تجزیه‌پذیر استفاده کند. این مثال کوچکی است که حکمت ایجاد می‌کند مرگ یک مصنوع، در زمان تشکیل آن در نظر گرفته شود؛ لذا امروز صنایع زیست‌تخریب‌پذیر ارزش بالاتری دارد چون برای تجزیه آن هم فکر شده است.

تغییر رویکرد از مواد شیمیایی به مواد زیستی به همین دلیل در حال انجام است زیرا نوعی تخریب‌پذیری بدون عارضه در تولیدات زیستی نهفته است؛ لذا طراحی مرگ در زمان تولید یک محصول برخاسته از حکمت است و وقتی معتقدیم که خداوند حکیم مطلق است می‌توان عالی‌ترین مظاهر این طراحی را در خلقت خداوند مشاهده کرد.

از آنجا که در سطوح عالی‌تر از عالم خلقت این حکمت به شکل بسیار زیباتر و عالمانه‌تر طراحی شده است می‌توان با علم به این موضوع که موت و حیات توأم طراحی شده‌اند و موت قبل از حیات خلق می‌شود به حقایق علمی مهمی دست یافت.

در طی روند تعهد سلولی در انسان، تداخل بین سلول‌های همسایه وجود دارد و در اصل هر سلولی توان تبدیل به انواع سلول‌ها را دارد ولیکن با تداخل سلول با دیگر سلول‌ها، سرنوشت یک یا هر دو تا سلول درگیر در این تداخل تعیین می‌شود. و در واقع سرنوشت یک سلول بسته به شرایطی که سلول خود را در آن می‌یابد بستگی دارد.

در انسان اگر یک سلول (بلاستومر) را از جنین اولیه خارج کنیم دیگر سلول‌های جنین باقی مانده سرنوشت خود را تغییر می‌دهند طوری که نقش سلول حذف شده را جبران می‌کنند یا پوشش می‌دهند و در واقع این توان سلول‌های جنینی در تعیین سرنوشتشان در جهت جبران بخش از دست رفته است.

سلول (بلاستومر) جدا شده نیز می‌تواند به انواع مختلف سلول‌ها تبدیل شود یعنی سلول‌ها دچار نوعی از تکوین به صورت منظم (تکوین تنظیمی) هستند و در واقع یک سیستم هماهنگ سلولی وجود دارد.

این ویژگی سلول‌ها به عنوان سلول‌های بنیادی که دارای انواعی نیز هستند در امور پژوهشی و پزشکی بسیار حائز اهمیت است.

اگر چه انواع این سلول‌ها به دلیل نوع عملکردشان متفاوت‌اند؛ اما در نهایت طبق تعهدی از پیش تعیین شده، سرنوشت خاصی را به عهده خواهند گرفت. به عنوان مثال از دسته‌ای از این سلول‌ها در دستگاه گوارش وجود دارند و طی مصرف مواد غذایی تعداد زیادی از سلول‌های پوششی کنده شده و همراه با غذا هضم شده و باقی‌مانده آن دفع می‌شود. اگر چه سرنوشت حیاتی هر سلول کاملاً مشخص است. همچنین مرگ سلول‌ها نیز طی برنامه‌ای کاملاً تعیین شده انجام می‌شود. این اتفاق در بدن موجود زنده بسیار حائز اهمیت است.

در جنین این مسئله از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است زیرا وجود این پدیده و مرگ برنامه‌ریزی سلولی در مراحل مختلف تکوین جنین و ایجاد یک موجود زنده نقش بسیار موثری را ایفا می‌کند.

در زمان‌های مشخصی، جنین ابتدایی که همان سلول تخم است به سوی جنین کامل شدن پیش رفته و تکوین پیدا می‌کند.

در مراحل مختلف تشکیل جنین شاهد هستیم که موت و حیات در یک تعادل مدیریت شده، برنامه تشکیل یک بدن سالم را پیش می‌برند. اگر به تشکیل جنین در مراحل مختلف دقت کنید مشاهده می‌کنید که یک صورتگری زیبا در یک قطعه گوشت نیاز به این دارد که قسمتی از آن در فرایند مرگ سلولی از بین برود تا سایر قسمت‌ها در شکل طبیعی خود بتوانند فعالیت کنند. برای مثال در مرحله جنینی انسان، انگشتان به هم چسبیده هستند و برای عملکرد صحیح دست بایستی شیار بین انگشتان دچار مرگ شوند تا انگشتان از هم جدا شوند. شما گاهی می‌بینید که انگشتان فردی به

Conceptual

A Comparative Theory of the Precedence of Death Over Life in Terms of Medicine and an Interpretation of the Holy Quran

Mostafa Ghanei^{1*}, Saeedeh Latifi²

1. *Corresponding Author: Pulmonologist, Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
mghaneister@gmail.com
2. Master of Cellular & Developmental Biology-Animal, Ghaemshahr Azad University

Abstract

Background: In medicine, the primary meaning for "death" in a human or living being is the cessation of natural or physiological activity forever. The term apoptosis can be found for "death" in the basic medical sciences.

Methods: This study was conducted by reviewing some documents and interpretation of evidence.

Results. The command of death is institutionalized in all creatures at the time of their creation, and these two states, namely death and life, started their work together from the beginning, but the commands of death are more active at the end of the creature's work, and the commands of life are more active at the beginning. We will face Ajal Musamma, if everything goes normally, and if the factors accelerate death, we will face Ajal Mu'allaq. Scientific development can give man the power to minimize the accelerating factors of death and only lead to Ajal Musamma. In fact, what accelerates our death is in our own hands and due to our ignorance. Problems with the imbalance in life and death, such as *increased cell proliferation*, decreased cell apoptosis, can be capable of disrupting cell death. At different stages of embryo formation, death and life are involved in development of a program of forming a healthy body in a managed balance. Therefore, the death plan of some cells must be pre-written in parallel with the survival of other cells. Therefore, death must be designed before life so that it can act before the formation of living cells.

Conclusion: What has been said is an interpretation of death and life at the level of nature. The shift from chemicals to biomaterials is happening because there is a degradability in bioproducts without any complication. Therefore, the design of death at the time of production of a product has arisen from wisdom. When we believe that God is the absolute wisdom, we can see the highest manifestations of this design in God's creation.

Keywords: Apoptosis, Comparative Study, Death, Life, Fetal Development

منابع

1. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35(4): 495-516.
2. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol In* 2019; 43(6): 582-592.
3. Honardoost M, Soleimanjahi H, Rajaei F. Apoptosis: programmed cell death. *Journal of Inflammatory Diseases* 2013; 17(3): 48-57.
4. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26(4):239-57.
5. Karam JA. Apoptosis in Carcinogenesis and Chemotherapy. Netherlands: Springer; 2009.
6. Liu Y, McKalip A, Herman B. Human papillomavirus type 16 E6 and HPV-16 E6/E7 sensitize human keratinocytes to apoptosis induced by chemotherapeutic agents: roles of p53 and caspase activation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2000; 78(2): 334-349.