

الباب الأول

نفاذية وامتصاص الملوثات البيئية و السموم
خلال

مناطق الجهاز الهضمي

الباب الأول

مقدمة

نفاذية و أمتصاص السموم و الملوثات البيئية خلال مناطق الجهاز الهضمي :

١- الفم و التجويف الفمى

٢- البلعوم

٣- المريئ

٤- المعدة

٥- الأمعاء :

٥-١- الأثني عشر

٥-٢- الأمعاء الرفيعة

٥-٣- الأمعاء الغليظة

٦- البنكرياس :

السموم والملوثات البيئية و البنكرياس

الالتهاب البنكرياسي المزمن

مقدمة :

تتم نفاذية وامتصاص السموم و الملوثات البيئية بطول امتداد القناة المعد معوية ابتداء من الفم وحتى المستقيم فهي من وجهة النظر التوكسيكولوجية هي المسار الرئيسي لامتصاص السموم المأخوذة (Ingested) مع الغذاء المهضوم فهي المسار الهام الثاني (بعد القناة التنفسية) لتعرض الجسم للسموم والمواد الخطرة فهي تلعب دورها لاستعدادها الجهازي (Systemic disposition) لامتصاص المواد الغريبة وإفرازها في الصفراء (Bile) وذلك ليعاد امتصاصها في الأمعاء (الدورة البابية الكبدية: IHC : Intero Hepatic Circulation) والإفراز المركز لها و المتبوع بإعادة الامتصاص المتكرر وهو ما يعرف بألية التأخير (Retention mechanism) للمواد السامة المختلفة وهذا ما يفسر ويشرح لماذا كلا من درجة (Degree) وطول (Extent) عملية الامتصاص بالقناة المعد معوية من المعايير الهامة في تقدير كثافة و مدة دوام التأثيرات البيولوجية للمواد الغريبة و السموم في الجسم .

ومن الضروري دراسة مورفولوجية القناة المعد معوية لتفهم التأثيرات المختلفة للمواد الغريبة بجانب التحولات الحيوية ومعرفة كيف تعمل وتتمو الأعضاء المختلفة ثم كيف تنمو وتتميز وتزيد (Differentiate & proliferate) ثم كيف تتكيف وتستعيد نشاطها مرة أخرى عقب التعرض للمواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية ، شكل رقم (١-١).

١- الفم والتجويف الفمي (Mouth & Oral cavity):

١-١ وهو مدخل الطعام أو الشراب و يبطن التجويف الفمي بنسيج طلائي حرشفي مصنف (Stratified squamous epithelium tissues) تتفاوت درجة كيرياتينية (Keratinization) باختلاف الموضع فيه ، فاللسان (يقوم بتقليب وتذوق الطعام) وسقف الحلق (Palate) أكثر كيرياتينية ليتملا عبء التلامس أثناء الطحن الميكانيكي للغذاء. ويتركب النسيج العضلي له من عضلات إرادية مصففة (Striated voluntary muscles).

١-٢-٢-١ و يصب في التجويف الفمي إفراز ثلاث أزواج من الغدد اللعابية (زوج من الغدد النكفية وزوج من غدة تحت الفك وزوج من غدة تحت

اللسان) وإفرازها والمسمى باللعاب هو إفراز مائي (٩٩% ماء) ويبلغ حجمه ١,٥ لتر/يوم ويقوم بعدة وظائف حيوية هي :

١-٢-١- ترطيب وإذابة بعض مكوناته

١-٢-٢- تنظيف تجويف الفم من بقايا الطعام

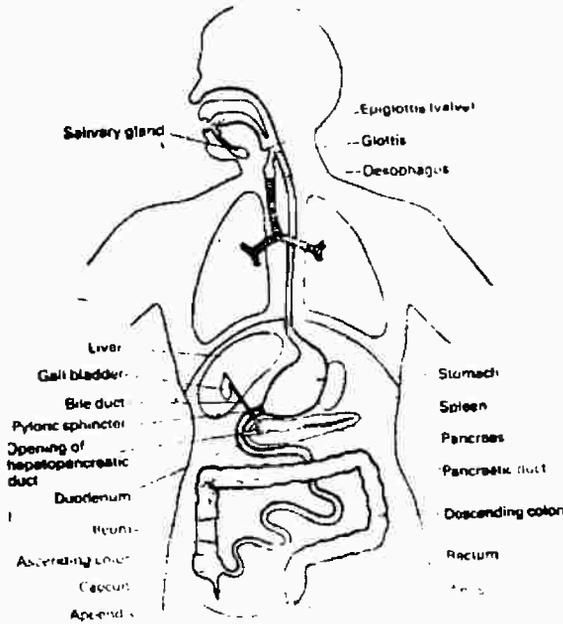
١-٢-٣- يحتوي سائل اللعاب على بعض الإنزيمات المساعدة في عملية الهضم الكيميائي للمواد النشوية فيتم هضم نسبة بسيطة منها بتجويف الفم ثم يسقط الطعام ومعها هذه العصارة في المعدة حيث يقف تأثيرها عند بلوغ حموضة المعدة نروتها بإفراز حمض الهيدروكلوريك كإنزيم: ألفا-أميليز (α -Amylase) والذي يقوم بتحليل النشا إلى سكر مالتوز ثنائي وأنزيم المالتيز (Maltase) ويقوم بتحليل المالتوز إلى سكر جلوكوز.

١-٢-٤- كما يحتوي اللعاب على المخاط وهو سكريات بروتينية ٦٠% منها كربوهيدرات (ن-أسيتيل نيور أمين (N-acetyl neur amine) ، ن-أسيتيل جلاكتوز أمين (N-acetyl galactose amine) وكثير من الأيونات والجزئيات الصغيرة الموجودة في الدم (كأيونات الثيوسيانات (SCN) والنتيجة من إزالة سمية الميائيدات الموجودة في الطعام بواسطة الثيوسلفات (SSO₃) كما تمثلها المعادلة التالية :



١-٢-٥- كما يحتوي اللعاب على الأملاح والمناظرة لمثيلتها الموجودة في البلازما ولكن بنسب مختلفة مثل أملاح الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والكلوريد والبيكربونات. كما يحتوي على الجلوكوز وثنائي أكسيد الكربون.

١-٢-٦- لسائل اللعاب دوره في تخليص الجسم من السموم (Elimination) والتي قد يكون مصدرها بقايا تأثير عقاقير دوائية (Drugs) كالزئبق والرصاص وكذلك طرد بعض المواد المتكونة بنسب عالية كالبولينا (حالة التهاب الكلى) وكذلك الجلوكوز.



شكل رقم (١-١) : رسم تخطيطي للقناة المعد معوية (قناة الغذاء)

١-٣- و لا يحدث بالفم وتجويفه عمليات امتصاص (Absorption) لأي مواد غذائية ولكن يحدث فيه امتصاص والمصادفة لأخطر المواد السامة وهي الأستركنين إن وجدت ملوثة للغذاء أو الماء ، فالبطانة المخاطية (Mucosal lining) تعمل كعائق ليبيدي (Lipid barrier) حيث تنتشر جزيئات السموم الغير أيونية (Non-ionized) بسرعة خلال تيار الدم وهذا الطريق يمنع أي عمليات تخريب ناتجة عن ملامسة جزيئات المركب للعصير المعدني الحامضي .

٢- البلعوم (Pharynx):

٢-١- يقود الفم لدهليز البلعوم (التجويف الأنف بلعومي : Nasopharyngeal cavity) ليمر به الهواء الجوي المستنشق بما يحمله من ملوثات كذلك يمر

به الغذاء والماء. ويتصل من الأمام بالقصبة الهوائية (Trachea) ومن الخلف ولأسفل بالمريء ، لذا فعند الغذاء أو الشراب تقوم اللهاة (Uvula) بقتل الممر الأتوبيي للأنف ويقوم لسان المزمار بمد الحنجرة (Larynx) ونلك حتى لا يتسرب إليها الغذاء أو الماء . ويمثل البلعوم مورفولوجيا التجوييف القمي إلا أن العضلات به فهي عضلات لا إرادية مخططة.

٢-٢-٢- ويلاحظ أن أكثر من ٩٠% من الجسيمات الكبيرة و الملوثة للهواء الجوى المستشق (Large inhaled particles) تترسب وتستقر بهذا الدهليز (التجوييف الأنف بلعومي) و التي قد تطرد منة عن طريق الكحة أو الكحة المتصلة (السعال) وبمساعدة المخاط.

٣- المريء (Oesophagus):

٣-١- وهو أنبوبة عضلية تمتد خلف القصبة الهوائية وأمام العمود القري وترتبط بين البلعوم والمعدة وتقوم بدفع الطعام (bolus) والماء للمعدة أثناء البلع بواسطة الطبقة العضلية .

٣-٢- حيث يعكس تركيب المريء المورفولوجى وظيفته الميكانيكية وهو ما يظهر من تتابع الأنسجة المكونة للقطاع العرضي للمريء هستولوجيا من الطبقات التالية من الخارج:

٣-٢-١- الطبقة المصلية (Serosal Layer):

تغلف الطبقة المصلية المريء وترتبط أجزائه ببعضها وتتكون من نسيج ضام ليفي(بينما تتكون هذه الطبقة من نسيج طلائي حرشفي بسيط في كل من المعدة والأمعاء).

٣-٢-٢- الطبقة العضلية (Muscular Layer):

وتعمل على حركة طوليا وعرضيا مما يساعد على دفع الطعام عند البلع ولهذا فهي تحتوى على ثلاث أنواع من العضلات :

٣-٢-٢-١- عضلات طولية (Longitudinal muscle layer)

٣-٢-٢-٢- عضلات دائرية (Circular muscle layer) : تلى الطبقة المسابقة

٣-٢-٢-٣- عضلات طولية (Longitudinal muscle layer) وهي طبقة عضلات

ثالثة تلي السابقتين للخارج في حين توجد

طبقتين فقط بالمعدة والأمعاء وهما: العضلات

الطولية والدائرية

٣-٢-٣- طبقة تحت المخاطية (Sub-mucosal Layer):

وتقوم بربط الطبقة العضلية بالمخاطية وتتكون من نسيج ضام به
الأوعية الدموية والليمفية والأعصاب.

٣-٢-٤- الطبقة المخاطية (Mucosal Layer):

وتتكون من الطبقات التالية :

٣-٢-٤-١- طبقة عضلية مخاطية (Muscular mucosal layer): وهي ألياف

عضلية طولية ناعمة تتخللها ألياف عضلية دائرية وتقوم بتحريك
الغشاء المخاطي.

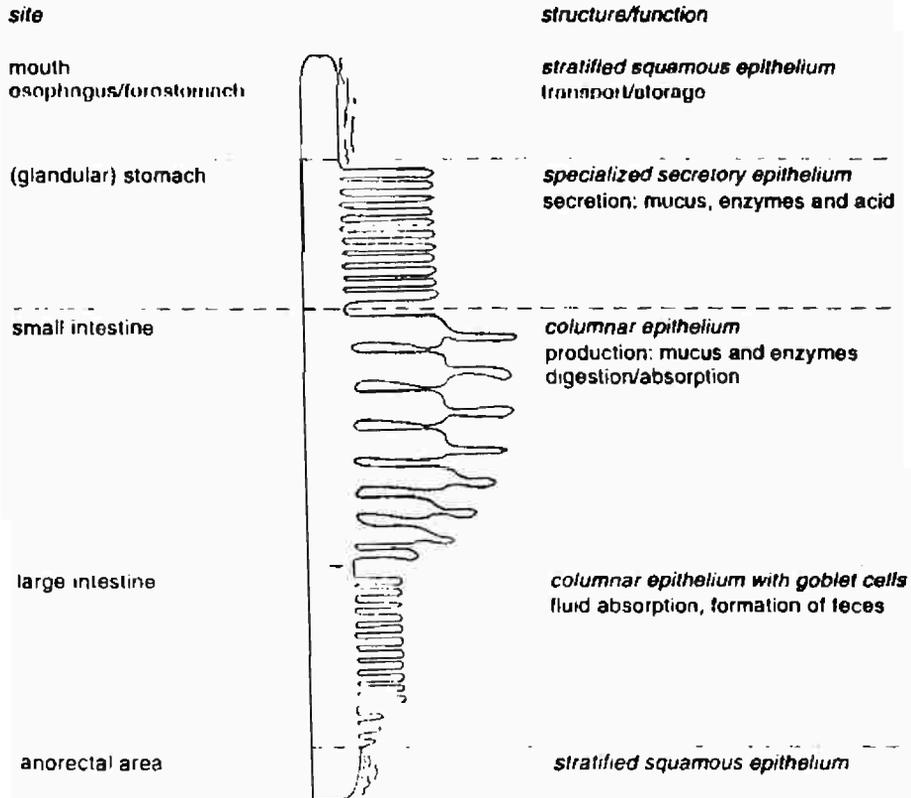
٣-٢-٤-٢- طبقة الغلالة الخفيفة (Lamina propria): نسيج ضام ليفي

كولاجيني واسع الثقوب مفكك ليعطي لها حرية التمدد كما أنها غلالة
رقيقة تنتشر فيها الخلايا الملتهمية (Phagocytes). وهي من نسيج
طلائي عمادي مصنف بسيط حرشفي (Simple stratified columnar
epithelial tissues) تتخلله خلايا قد يكون لها تراكيب
غديه تفرز المخاط (في حين تفرز هذه الطبقة بالمعدة والأمعاء
المخاط و الأنزيمات و حمض الهيدروكلوريك و بيكربونات الصوديوم).

٣-٣- والتغيرات الغير ورمية (Non-neoplastic changes) بالمريء: حيث

تتضمن معظم حالات إصابة الطلائية بالمريء (و القناة المعبد معوية
عموما) أضرار متوسطة كالحكة (Irritation Lesions) وهي تظهر بنفس
المسار كما بالأعضاء الأخرى وتسمى بالفساد (Degeneration) مع
التهابات (Inflammation) أو تزايد (Proliferation) أو اتحاد بعضها معا.
والأهمية الخاصة تكون للمكان الذي يحدث فيه الفساد طالما أن تركيب

مخاطية الأمعاء ليست متماثلة خلال القناة المعد معوية وأعتقادا على الموضع ووظيفة فإن الطبقة المخاطية تظهر اختلافات مرضية ملحوظة نتيجة التعرض ، شكل رقم (٢-١) .



شكل رقم (٢-١): رسم تخطيطي للتركيب الموضعي الوظيفي

للمخاطية في القناة المعد معوية .

و بالنسبة للمريء ومقدمة المعدة : المعدة الأمامية (Fore stomach) فهي تعد مادة لعديد من التغيرات التهيجية ، فالأنسجة المرضية تكون مماثلة لمثيلها الموجودة بالجلد ، بالإصابات المتوسطة (mild) تسبب تغيرات انقسامية تزايدية (Proliferative) والتي ربما تظهر في زيادة الكيراتينية (Hyper keratosis) . وتؤدي المواد المهيجة لموت موضعي (تتكزز) بالطلائية وبعض التفاعل الالتهابي الواضح في اللحمية (Under lying stroma) . فإذا ما استمرت المادة في إظهار تأثيرها في التحلل الغشائي الفسادي (Degeneration) وزيادة الانقسام الغشائي ربما يحدث لرقعة ورقة الطلائية مع تركيبات تشبة (Wart like structure) و الذي يسهل تمييزها عند الفحص في ما بعد الموت (Post mortem examination) .

ومع بعض المواد الكيماوية تتطور وبسهولة ظاهرة فرط الاستسماخ (Hyperplacia) مع تكوين سطح ورمي حلمي (Papillomatous) يتطور إلى نشوء ورمي (Neoplacia) والشكل التالي رقم (١-٣) يوضح التغيرات بين تفاعل الالتهابات الحادة وفرط الاستسماخ والسطح الورمي الحلمي .

إذا تعرض الجهاز المعد معوي للمواد السامة و التي تتلف أسطحه ، تكون طبقة المخاطية في كل مناطق (Segment) القناة قادرة على صيانة نفسها (Repair) وإعادة التوالد (Regenerative) فلكل منطقة بها خلاياها المتحولة (Turnover) . ففي المريء تحدث زيادة في التوالد الخلوي بالمرضى الذين يعانون من ارتداد الالتهاب (Reflux oesophageitis) . فعمليات إعادة التوالد تكون ضرورية للأنسجة بغرض البقاء . ومن وجهة النظر التوكسيكولوجية والتي وجهت ركزت الانتباه على عمليات فرط الاستسماخ (هيبربلاسيا : Hyper plasia و الميتابلاسيا : Meta plasia) وكذلك الديسبلاسيا : (Dysplasia) و التي تتطور بالتعرض للمواد الكيماوية والعقاقير المتعاطاة بالفم أكثر من التعرض في الحياة اليومية . ويجب التنوية هنا بأن هذه التغيرات غالبا ما تتعلق بالتمسرطن (Carcinogenesis)

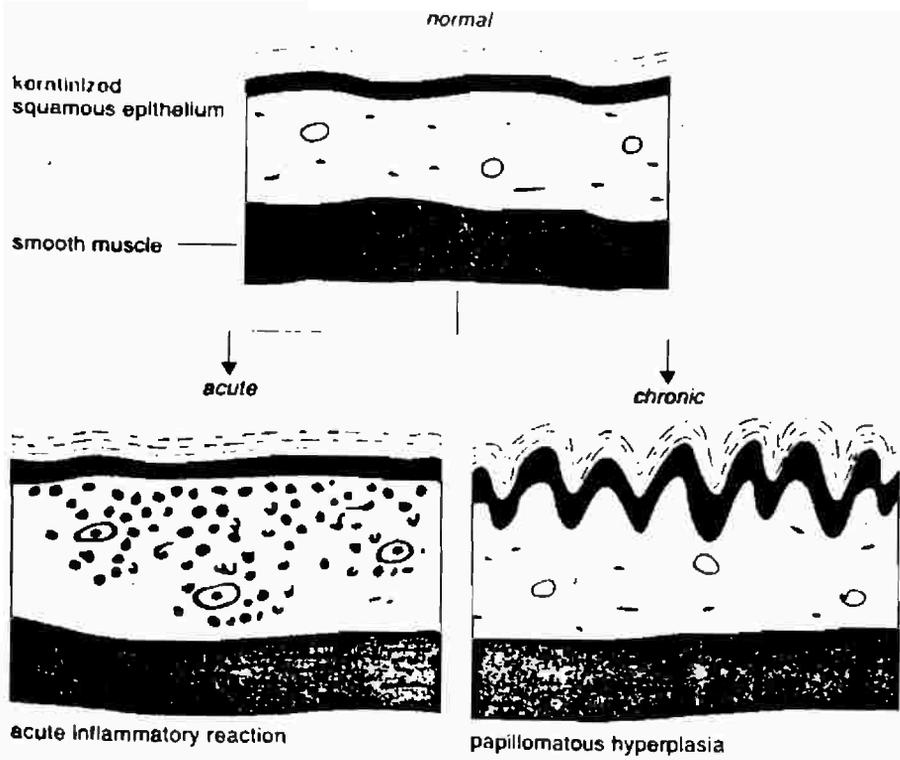
فكما سبق القول فلكل منطقة أو قطعة تظهر نمط متخصص (Sp Pattern) من الهيبربلاسيا أو الميتوبلاسيا أو الورم الغدي : أدينوما (Adenoma) أو الورم السرطاني : كارسينوما (Carcinoma).

ويظن المريء بطلائية مصففة كيرياتينية و الأضرار التي ربما تحدث في المريء تماثل الموجودة في التجويف الفمي . والدراسات الوبائية (Epidemiological studies) قد أظهرت بأن الطلائية الكيرياتينية تظهر تغيرات ورمية (Tumorous changes) في الأفراد المعرضة للصبغات لسنوات. أما الورم السرطاني : كارسينوما بالمريء غالبا ما يرى في المرضى الذين يعانون من اضطراب في الحركة (Motility) يساهم مع استمرارية ركود المكونات (Stagnation) أي التهاب مريء كيميائي (Chemical esophagites) أو لنمو بكتيري . فالمواد الكيميائية تحت الالتهاب المريء (Esophagites) والمميز بعدم ترشيح خلايا الليمف والبلازما في طبقة المخاطية مع حدوث انبساط للأوعية الدموية وكذلك تكون سطح ورمي حلمي (Papillomatous) وهذا الشكل من الالتهاب المريء يبدو وأنه نذير للسرطان .

وربما تلعب الأضرار السامة نتيجة تعاطي الأطعمة الحريفة أو الأخذ اليومي للملوثات البيئية السامة والسموم المسرطنة في الغذاء (Carcinogens) وربما أيضا تلعب نقص الفيتامينات دورها الهام في تطور السرطان ففي حالة القروود المتعاطية لمركب : ١ سميثيل - ١ - نيتروز يوريا في البيئة الغذائية فإن الأمراض التالية تظهر كما بالترتيب التالي :

ضمور مع كيرياتينية زائدة (Atrophy & hyperkeratosis)

ورم سرطاني : كارسينوما حيث ظهرت بعد حوالي سنة من التعاطي في الأفراد بنسبة ٧١% من القروود المعاملة ومثل هذه النتائج تعطي انطباع لتقدم وتطور المسبب المرضي للكارسينوما في المريء .



شكل رقم (١-٣): التفاعلات المرضية للتركيب الموضعي في

مخاطية القناة المعد معوية.

٤- المعدة (Stomach):

٤-١- وهي كيس يقع معظمه يسار الخط الوسطى للجسم بالجزء العلوي من تجويف البطن وهو عضلي بيضاوي يستقبل الطعام والماء من المريء عبر فتحة صمام الفؤاد (Cardial valve) وتخزنه حتى تقوم بدورها في هضمه وتختلف سعتها من ٠,٧٥ - ٢ لتر تبعا للتكوين العام للجسم والنوع (ذكر - أنثى) والعمر ، وتختلف مورفولوجية المعدة تبعا للأنواع .

٤-٢- ويمكن تقسيمها في الإنسان الي أربعة مناطق هي، شكل رقم (١-٤) :

٤-٢-١ الفؤادى (Cardia) : ويحتوى على الغدد القلبية (Cardial glands) المحتوية على خلايا مخاطية متكشفة وغير متكشفة وهى ذات خلايا عمادية بالمخاطية أو خلايا ذات إفراز داخلي (Endocrine cells)

٤-٢-٢-٢ جوف المعدة (Fundus): وكلاهما و الجسم تتكون من خلايا متخصصة فعلى سطحها توجد خلايا جوبلت (Goblet cells) المنتجة للمخاط (Mucus) ، أما خلايا العنق (Neck cells) فهي خلايا جذعية (Stem cells) والمسئولة عن إنتاج الخلايا الناضجة. أما خلايا شيف (Chief cells) فهي المنتجة للبيسينوجين (Pepsinogen) أما خلايا أكسنتيك (Oxyntic cells) فينفرد منها الحمض لمحفظة المعدة.

٤-٢-٣ الجسم (Body)

٤-٢-٤ البواب (Pylorus)

بينما في الفئران فلها تشريحها الخاص ، حيث تقسم لثلاثة مناطق فقط منطقة الثنيات (Folds) والتي تفصل المعدة الأمامية عن المعدة الخلفية الحقيقية : المعدة الغدية (Glandular stomach) ومنطقة الثنيات وهى السبب فى أن الفئران والخيل لا يمكنها القيء وهو ما يجعل معدتها تحتفظ المواد السامة المعدية (Stomach poisons) دون قيء فالقيء هي حالة طرد فجائي (Sudden expulsion) لمكوناتها للتخلص من بعض المكونات بها .

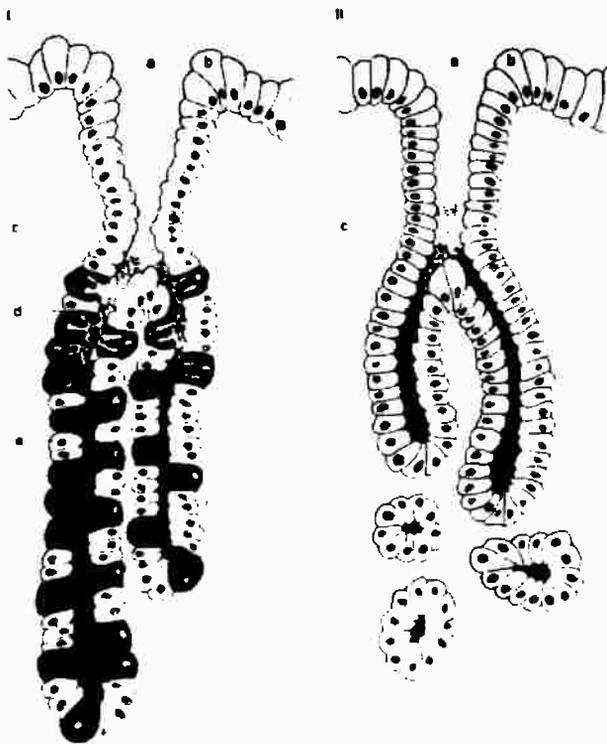
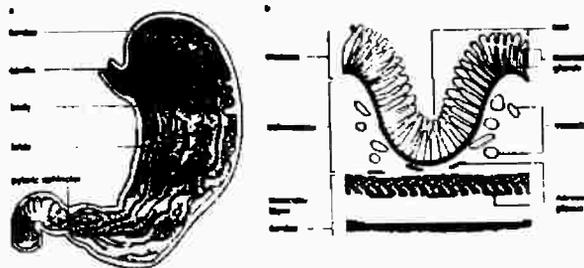
٤-٣-٣ وتتكون الطبقة العضلية بالمعدة من ثلاث طبقات هي :

٤-٣-١-١ طبقة خلايا عضلية طولية .

٤-٣-٢-٢ طبقة خلايا عضلية دائرية : تلي الطبقة العضلية الطولية

السابقة

٤-٣-٣- طبقة خلايا عضلية طولية : تلي الطبقة العضلية الدائرية



شكل رقم (٤-١) : المعدة : قطاع طولوي في المعدة وعرضي بجدارها.

٤-٤-٤ - والطبقة الداخلية لجدارها مخاطية ذات طبيعة ليبيدية تعمل كعائق ليدي (Lipid barrier) تنتشر خلاله جزيئات السموم الليبوفيلية والسموم الغير أيونية بسرعة لتتأثر الدم.

٤-٥-٤ - وتحتوى المعدة على أكثر من ٣٥ مليون غدة تفرز العصارة المعدية (Gastric juice) عند وصول الطعام لها أو عند رؤيته. والعصارة المعدية مائبة في طبيعتها (٩٥% من حجمها ماء) والنسبة الباقية من تركيبها ٥.٠% مواد عضوية (الأنزيمات والمخاط) ومواد غير عضوية كحمض الهيدروكلوريك حيث يقوم المخاط بمعادلته والعمل كحاجز واقى بين الحمض والعشاء المخاطي للمعدة ولذا يمد مخاط المعدة الوقاية من المواد الغريبة علاوة على درجة أس أيون الهيدروجين (pH) المنخفضة له. والعصارة المعدية حامضية التأثير (حيث تركيز أس أيون الهيدروجين يتراوح فيها بين ١.٦-٢.٠) ويبلغ حجم العصارة المعدية ٢ لتر/يوم. وتقوم المعدة بإفراز أنزيمات تحلل البروتين مثل :

٤-٥-٥-١ - أنزيم الببسينوجين (Pepsinogen): وهو أنزيم أولي (Pro-enzyme) غير نشط والذي بملامسته لحمض المعدة يتحول لصورته النشطة : أنزيم الببسين.

٤-٥-٥-٢ - أنزيم الببسين (Pepsine): ويقوم بهضم البروتين حيث يكسر الروابط الببتيديّة (Endopeptidase) لميتابروتينات ثم إلى بورتوزات ثم إلى بولى ببتيد ويقف عند هذا الحد في العمل حيث يكون الطعام عقب هذه الفترة تحرك الي الأمعاء (وسط قاعدى ٦.٥) فلا يتناسب هذا الوسط مع الوسط الأمثل الذي يعمل فيه الأنزيم وهو وسط المعدة: ١.٦-٢.٠ حيث يتواصل هدم البولى ببتيدات في الأمعاء لأحماض أمينية بإنزيمات الغدد المعوية وعصارة البنكرياس. ويفرز الأنزيم من الخلايا الرئيسية (Chief Cells).

٤-٥-٥-٣ - كاسترسين (Castrsin) : ويوجد بمعدة الأطفال الرضع وهو يتبع أيضا أنزيمات (Endopeptidase) الخاصة بتكسير الورايط الببتيديّة ويعمل على تركيز أس أيون هيدروجين قدره ٤.٠.

٤-٥-٥-٤ - الرنين (Renine) : ويوجد هذا الأنزيم بصغار الثدييات حيث لا يعمل إلا في وسط حامضى ضعيف. وهو الأنزيم المخثر للين حيث يتحول بروتين اللبن إلى كازين (Casine) وفي وجود أيونات الكالسيوم

$$\text{لجزئيات المواد الحامضية الضعيفة} \quad \text{pH} - \text{pKa} = \left[\frac{\text{التركيز الجزئي } C_n}{\text{التركيز الجزئي للصورة المتأينة}} \right] \text{ لو}$$

$$= \frac{10 + 1}{10 + 1} = \frac{\text{pKa} - \text{pH5}}{\text{pKa} - \text{pH5}}$$

حيث يمكن الحصول منها على التركيزات النسبية الكلية (متأينة + غير متأينة) للإلكتروليت لأى جانب من الغشاء.

$$\text{لجزئيات المواد القاعدية الضعيفة} \quad \text{pH} - \text{pKb} = \left[\frac{\text{لو تركيز الصورة المتأينة: } C_i}{\text{تركيز الجزئي}} \right]$$

وطالما أن معدل تدفق الدم بمخاطية المعدة يحدد (Restricts) معدل انسياب أي جزئيات لعقار أو سم يمكن أن ينساب أو يزال من العاصرة المعدية فإن معدلات التركيز من الناحية العملية تكون أكثر صفرا عن هذا ، وكجزء من صيانة (Maintenance) لتدرج أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) والذي يحتاج لطاقة - (Expenditure) فإن العملية تكون ضعيفة ويعتمد على النفاذية الاختيارية للصورة الغير متأينة في الغشاء.

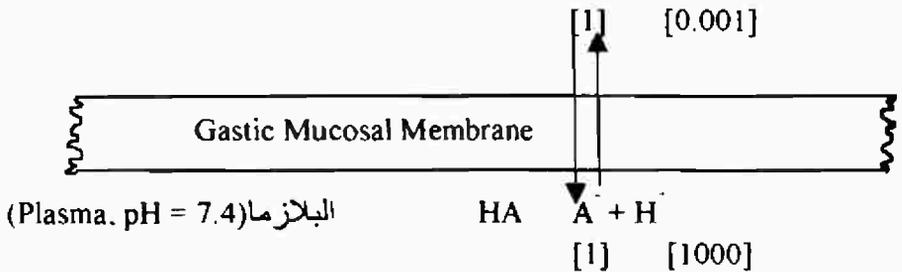


العصير المعدي

(Gastric juice, pH = 1.4)

HA A⁻

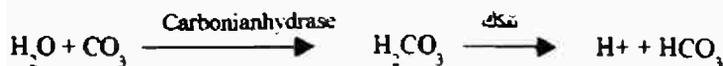
+ H⁺



شكل رقم (٥-١) : تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) على توزيع حمض ضعيف بين البلازما والعصير المعدي و الذي يفصلهما الغشاء المعدي الليبيدي.

والمعادلات السابقة تبين أن جزيئات السموم القاعدية الضعيفة تكون متأينة بقوة في العصارة المعدية وبالتالي يقل امتصاصها (وهذا الموقف يتبدل إذا ما كان تركيز أس أيون الهيدروجين لمحتويات المعدة يتغير صناعيا).

٤-٨- وكما سبق يتراوح الأس الهيدروجيني للمعدة بين (١,٢-١,٨-٢,٠) بسبب إفراز حمض الهيدروكلوريك من الخلايا الجدارية (Parietal cells) لطبقة المخاطية حيث يتم نقل أيونات الهيدروجين ضد التدرج في التركيز والبالغ 10^{-7} مول إلى 10^{-1} مول بخلايا تجويف المعدة وهذا النقل يلزمه طاقة في حدود ١,٥ كيلو كالوري/لتر من الإفراز ولهذا فالخلايا الجدارية غنية بالميتوكوندريا ويحتمل أن انتقاله يشمل عمل مضخة الصوديوم بوتاسيوم في وجود جزيئات أدنوسين تراي فوسفات (ATP) أما انتقال بروتون الهيدروجين (H^+) عبر الغشاء الميتوكوندري فيتم بواسطة سلسلة نقل الإلكترونات حيث تقوم المواد المثبطة لأنزيم كاربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) بتقليل إفراز أيونات الهيدروجين (H^+) حيث يقوم هذا الأنزيم بتحفيز هذا التفاعل والذي ينتج عنه بيكربونات تتجه للدم وتجعل الوسط قلوي.



٤-٩- وينشط الهيستامين (Histamine) إفراز الحمض في وجود هرمون (الكاسترين : Castrins) ينتج بالطبقة المخاطية البوابية بالمعدة ، حيث يؤثر الهيستامين على تكوين الأدينوسين مونو فوسفات الحلقي (c AMP) و المحفز لأنزيم بروتين كينيز الذي يفسر إنزيم كاربونيك أنهيدريز فيصبح أكثر نشاطا. ويتبط أنزيم فوسفو داي أستيريز (والكاسر cAMP) بالكيتين و الثيورومين فيسبب ارتفاع تركيز الأدينوسين فوسفات الحلقي (c AMP) فيحفز إفراز حمض الهيدروكلوريك . حيث يقوم حمض المعدة بتوفير الوسط اللازم لعمل أنزيم البيسين وفقد الخواص الطبيعية للبروتين وكحاجز واقفي ضد مرور الميكروبات المرضية للقناة الهضمية. كذلك تنتج الخلايا الجدارية عامل داخلي فعال (Intrinsic factor) ويؤدي انخفاض إفرازه الي فقر دم خبيث (Pernicious anemia) ونقص في الحمض .

٤-١٠- وقد لوحظ أن لوجود الإيثيلين داى أمين تتراسينيك (EDTA) يؤدي لزيادة نفاذية الأغشية وبالتالي زيادة الامتصاص للعديد من المواد الكيميائية سواء للأحماض أو القواعد القوية أو المواد المتعادلة وذلك لأن الإيثيلين داى أمين تتراسينيك تزيد من نفاذية الأغشية حيث تمسك محلها الكالسيوم الموجود بالغشاء كذلك تؤدي حركة القناة المعد معوية خاصة بمنطقة المعدة تأثيرها على الامتصاص فتقلل الحركة يواكبه زيادة في معدل الامتصاص ككل والعكس صحيح

٤-١١- كذلك لوحظ أن السمية القمية تزداد للعديد من المركبات الكيماوية بتخفيف الجرعة هذه الظاهرة لوحظت مع العديد من المركبات الغريبة ربما يمكن شرحها بزيادة سريعة للمعدة الخاوية (Stomach emptying) والتي تحدث بزيادة حجم الجرعة وهنا يحدث امتصاص أسرع في الأثنى عشر (Duodenum) لإتاحة مساحة كبيرة للامتصاص.

٤-١٢- ويلاحظ أنه بالنسبة لجزيئات السموم الحامضية الضعيفة التآين (Weak acids) والتي يعتمد درجة معدل تآينها (Dissociation rate) على طبيعة تركيبها الكيميائي والبنائي (والمحدد في نفس الوقت لصفاتها الطبيعية والكيميائية والتي تتيح لها فرصة التفاعل مع المستقبل الحيوي) وعلى درجة حموضة الوسط المحيط، فالسموم ذات الطبيعة الحامضية ضعيفة التآين تمتص الغالبية العظمى من جزيئاتها بالمعدة حيث تميل للامتصاص بالانتشار فيها (فقابليتها للذوبان بالليبيدات تختلف بين العصارة المعدية الحامضية التأثير والعصارة المعوية- حيث اليلازما- القاعدية التأثير). فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين لمحلول وسط خلية المعدة مساوي لقيمة لوغاريتم ثابت معدل التفكك (التآين) لجزيئات مادة سامة حاضية ضعيفة مثل حمض السيلسيك فإن:

• نصف عدد جزيئات المركب السام: تكون في صورة أيونية تحمل شحنة سالبة لا

تمتص بالمعدة لعدم مقدرتها على النفاذية أو الذوبان في ليبيدات المعدة.

• والنصف الآخر لجزيئات المركب السام: تكون في صورة غير متآينة يتاح لها فرصة الذوبان و النفاذية بالتالي في ليبيدات

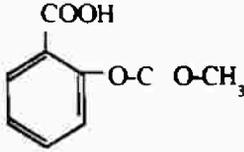
المعدة وبدرجة كافية تمكنها من الانتشار وكلما انخفضت قيمة اللوغاريتم السالب لثابت معدل التأيّن (pK_a) فإنها تدل على قوة جزيئي المركب السام الحامضي و بالتالي زيادة درجة تأينه ، فنقل النفاذية و الانتشار والعكس صحيح .

وعليه تنحصر أهمية معامل التفتك (التأيّن) لحمض أو قاعدة ضعيفة في اختلاف الأشكال المتأينة والغير متأينة من حيث درجة نفاذيتها وتوزيعها (Distribution) عبر الأغشية فجزئيات السموم الحامضية الضعيفة في الوسط الحامضي تكون غير متأينة فتمر بسهولة من الغشاء الخلوي ويظهر معامل التأيّن مقدرتها في العبور .

وكما سبق أيضا فإن قيمة اللوغاريتم السالب لثابت التأيّن لا تحل بمفردها على حامضية أو قاعدية جزيئي المركب السام فهي تعتمد أساسا على درجة تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) وعليه فالمعدة الحامضية العصارة هي مكان امتصاص وانتشار السموم الحامضية الضعيفة لكونها في صورة غير متأينة:

فعند تناول قرص أسبرين (حمض السلسيك بالفم حيث ثابت معامل تأينه (pK_a) يساوي ٣,٤ فإن حموضة المعدة وطبقا لمعادلة هندرسون وهازليناخ فإن أكثر من ٩٩,٦% من عدد جزيئاته كحمض ضعيف تكون في صورة غير متأينة تمتص بجدار المعدة .

أما النسبة الباقية ٠,٤% تكون في صور متأينة وتمر من المعدة للأمعاء بدون امتصاص وتصل للقناة أو الأمعاء القاعدية التأثير ($pH = 6.5$) فتتغير نسبة تأينها وتمتص الصورة الغير متأينة منها بعد ذلك كما بالشكل رقم (١-٦).

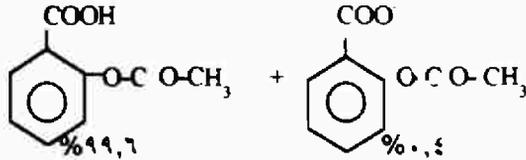


حمض السيليسيك

بالمعدة مكان امتصاص السموم
الحامضية الضعيفة (لكون غالبية
جزئياتها غير متأينة)

$$I/N + PH = pKa$$

$$11/251 + 1 = 3,4$$



نسبة الصورة الغير متأينه

نسبة الصورة المتأينه

(وتمثل 251 جزئى تمتص بالمعدة)

(وتمثل 11 جزئى تذهب للأمعاء)

شكل رقم (١-٦) : امتصاص السموم الحامضية الضعيفة بالمعدة

كذلك يلاحظ أن جزئيات السموم و الملوثات البيئية المتأينة (Ionized Poisons) بأي وسط وبصرف النظر عن درجة حموضة هذا الوسط فإنها تلاقى صعوبة بالغة في النفاذية والمرور عبر الأغشية الليبيدية لانخفاض قدرة نوبان جزئياتها في الدهون المكونة للنسيج كما تلاقى صعوبة أيضا في التفاعل معها حيث أن جزئيات السموم المحتوية على مجموعة دالة فعالة (نشطة) قطبية (Pollar group) كمجموعة الكربوكسيل أو الأمين أو الفوسفات

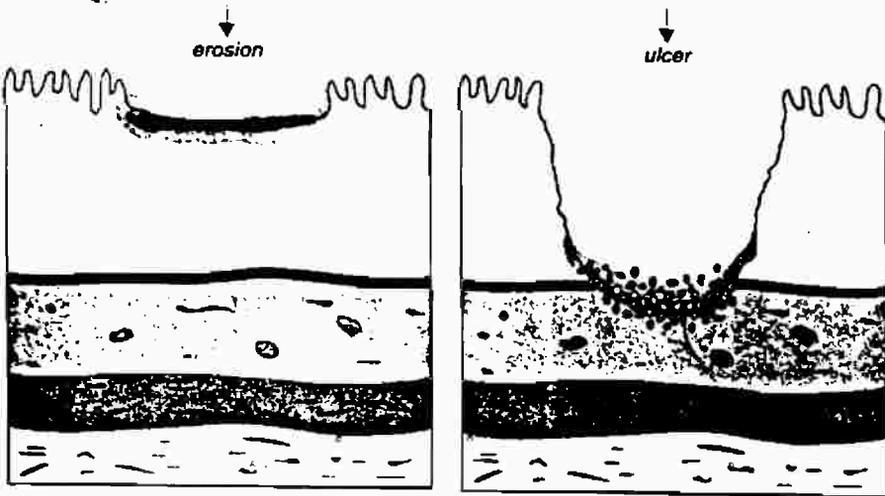
الكبريتات تتأين وتصبح ذات ميل كبير للذوبان في الماء فلا تتمكن من النفاذية عبر الأغشية.

٤-١٣- والتغيرات المرضية الناتجة عن المواد الغريبة كالملوثرات البيئية والسموم بالمعدة الغدية (Glandular stomach) فربما يتوقع أن الطلائية العالية التخصص للمعدة الغدية أنها عالية الحساسية للمواد المهيجة ، إلا أن الطبقة الطلائية بالمعدة يتم حمايتها بالطبقة المخاطية التي تغطيها ولذا فالأضرار المرضية (Lesion) تحدث بدرجة أقل عما هو متوقع.

وهناك بعض المواد الكيميائية لها استثناء كبير كالكيمائيات المسببة للتآكل (Crosive) والتغيرات القرحة (Ulcerative changes) في جدار المعدة خاصة المركبات الغير أستيرودية (Non-steroidal compounds) المضادة للالتهاب (Anti- inflammatory) كالأسبرين والآلية الأساسية والتي بها تسبب مثل هذه المركبات التآكل أو القرح أو الاثتين معا كذلك انتشار الغازات المعدية (Diffuse gastritis) ستتم مناقشتها .

و تتكون القرحة السطحية (Superficial ulcers) لطبقة المخاط من موت موضعي بؤري (تتركز بؤري: Focal necrosis) لطبقة الطلائية والاسستروما المساعدة كما بالشكل التالي رقم (١-٧). وتكون القرحة السطحية محصورة في الطبقة السطحية للمخاطية الغدية وعادة ما تحدث تلقائيا بالعديد من حالات التآكل وغالبا ما تتمركز في منطقة الثبات وتبدأ بنزيف (Hemorrhage) من المساحة المتأكلة التالفة وهو ما يظهر عند تشريح الجثة (Necropsy) في صورة مناطق محززة (Threads) بنية اللون أو بصورة جلطات (Glots) متشعبة حول المساحة المصابة. وغالبا ما تستعيد هذه الأنسجة حالتها الطبيعية وفي بعض الحالات فإن عملية الصيانة (الاستعادة) تلاحظ رغم استمرار التعريض وهو ما يسمى بظاهرة التكيف الخلوي الواقى (Adaptive cyto protection) والفعل الواقى هنا يساهم في تخليق البروستجلاندينات (Prostaglandins) في المخاطية. فالقرحة عبارة عن تلف (Lesions) عميق في جدار المعدة وغالبا ما تكون منفردة (Solitary) أو بعدد قليل وتمتد خلف المخاطية وتتخلل الطبقة المتاخمة.

وفي الحالات المتقدمة تتخلل حتى الطبقة العضلية للمعدة وتعطى فتحة توصيل (Open connection) في التجويف البطني لها وتسمى بالتقرحات النقيبية (Perforating ulcers) وتنتج التقرحات تفاعلات التهابية أكبر من التآكل. وقد تستعيد هذه الأنسجة صحتها من خلال عمليات صيانة خلوية تأخذ مجراها بإعادة التوالد (Regeneration) والتكيف وربما تظهر الخلايا الطلائية الجديدة والمعاد تولدها مختلفة عن الأصلية في شكلها وغالبا ما تكون مماثلة لطلائية الأمعاء أو المخاطية المكونة للطلائية الموجودة في المنطقة البوابية (Pyloric) وربما يثبط التليف الندبي (Fibrosis scars) في المنطقة البوابية وظيفه العضلة العاصرة (Pyloric sphincter) وهنا تتداخل مع المعدة الخاوية (Gastric emptying). وبعض الكيماويات وكما سبق تسبب أضرار متفرقة (Diffuse lesions) لطبقة مخاطية المعدة وبدرجات متفاوتة ربما تختلف من الدرجة المتوسطة (Mild) أو الإصابة السطحية (superficial lesions) وهو ما يظهر بعد تعاطي الأسبرين أو المواد الحريفة (spicy) والمؤدية إلى إن تتركز معدي خطير. كما يتسبب عن تعاطي المحاليل الكاوية (Caustic liquids). وربما تنشأ الأشكال المزمنة من التهيج المتوسط نتيجة فرط الاستساخ بالمخاطية (Hyperplasia).



شكل رقم (٧-١) : الأصابة البورية لجدار المعدة الغدي (التآكل - القرح)

٤-١٤- والتلف التزايدى بالمعدة (Proliferative lesions): تكون بداية السوطان في معدة الأفراد المصابة بأنيميا قاسية مهلكة (Pernicios) أو قرحة معدية مزمنة أو أنها تتحول إلى إزالة جزئية في المعدة (Gastric resection) وتكون عالية عن مثلها في المجموع عالي الحساسية. والمجموع العالي الحساسية والأكثر تعرضا للخطر يكون موجودا في شيلي واليابان و كوستاريكا وأيزلندا و فيلندا ، حيث العديد من المواد النقية الأصلية (Active ingredient) في البيئة الغذائية تساعد في حث عمليات التسرطن .

ولقد أجريت العديد من الأبحاث في حث الأورام نتيجة لأخذ بيئة غذائية محتوية على النترات (Nitrites). وأظهرت أبحاث التسرطن مع حيوانات التجارب المعملية إمكانية تطور النمو الورمي المعدي (كارسينوما: Carcinomas) كما يلي :

التهاب معدي (Gastritis) ← ضمور (Atrophy) ← ميتابلسيا ← كارسينوما.

فمن المقترح أن طور الضمور المعدي يكون نتيجة نمو بكتيري زائد على مخاطية الطبقة الطلانية بواسطة الكائنات الحية الدقيقة و التي تحول النترات (Nitrate) إلى نيتريت (Nitrites) و هذا التفاعل يأخذ مكانة على أس تركيز أيون هيدروجين منخفض وفي بعض الأمينات و التي تقود لتكون النيتروز امينات المسرطنة.

ومن وجهة النظر الهستولوجية فإن الورم السرطاني المعدي (كارسينوما) يمكن أن يقسم لنوعين : كارسينوما معدية ربما تحول (Adapt) على التركيب الخلوى لطلانية الأمعاء أو تماثل أو تشابه خلايا المخاطية المعدية. فبعض أنواع الخلايا تكون أدينوكارسينوما (وبعضها الآخر تكون كارسينوما والتي تعرف على أنها أورام خبيثة (Malignant) في تركيب غدي مازال من السهل تعريفه) وعلى النقيض فالتركيب الغدى للكارسينوما قابل لأن يري ويميز بسهولة (Discernible) .

وكمية المخاط الموجودة في الأدينوكارسينوما تختلف بشدة حيث توجد أكثر في الأدينوكارسينوما المحتوية على خلايا تشبه الختم (Signet) وهذه الخلايا تسمى بذلك لأن النواة تراح لجانب واحد فتماثل حلقة الختم حيث

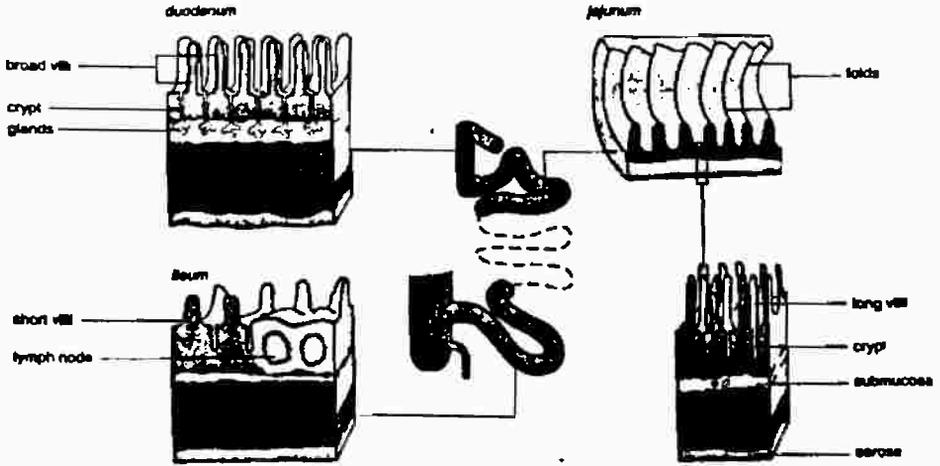
تتميز أيضا الديسبلاسيا في طبقة مخاطية المعدة بنفس النمط الخلوي حيث
التكشف الغير طبيعي بجانب التركيب الخلوي العضوي الفعير عند مقارنتها
بالنسيج العادي ، ويعني أيضا النمط الخلوي زيادة في مستوي التلوين (Hyper
chromatism) مع ترتيب غير منتظم للأنوية .

٥- الأمعاء (Intestines) :

٥-١- وهي أنبوية اسطوانية طويلة يتراوح طولها من أربعة الي خمسة
أمتار وتبدأ بفتحة البواب (Pyloric open) أسفل المعدة وتسيطر عليها عضلة
قابضة لمنع رجوع الطعام للمعدة وتسمى بالصمام البوابي (Pyloric valve)
وتنتهي بفتحة الشرج (Anus) ويتم فيها معظم عمليات الهضم (Digestions)
والامتصاص (Absorption) .

فهي المكان الذي يحدث فيه أعلى نسبة من الامتصاص للغذاء
والفيتامينات والأملاح المعدنية والمونوسكريدات أما أملاح المرارة فتتمصر
في الأمعاء الرفيعة (Ileum) في حين امتصاص الكميات الكبيرة من الليبيدات
والإليكترولينات فيقولون (Colon) .

٥-٢- ويغطي التركيبات الخملية (Villi) وسرايب ليبركون (Gypts Liebr
Kiihn) غطاء مخاطي (Mucosal coat) و تفتح غدد ليبركون بتركيبات أنبوية
قصيرة بين الخملات شكل (١-٨). حيث يختلف عدد الخملات لوحدة
المساحة فنقل تدريجيا تجاة الأمعاء الدقيقة



شكل رقم (٨-١) : الاختلافات الموضعية في الأمعاء الدقيقة.

٥-٣-٣- وتتنقسم الأمعاء الرفيعة تبعاً لوظيفتها والتي تعتمد على تركيبها التشريحي والهيستولوجي إلى :

٥-٣-١- الأثني عشر (Duodenum) :

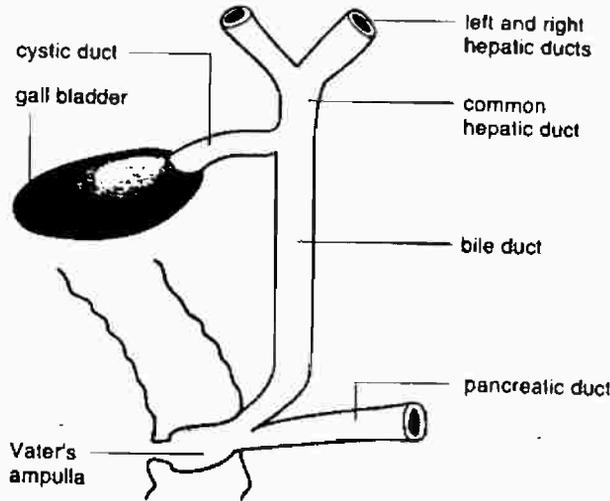
وتبدأ من فتحة البواب عقب المعدة مباشرة ثم تنتهي لأعلى ولليمين وبشكل قوس ثم ترجع للعكس ولأسفل ويبلغ طولها اثني عشر أصبع لذا تسمى بالاثني عشر. وتحتوي الغلالة الخارجية (Lamina propria) على العديد من الأوعية الدموية والليمفية ، أما تحت الطبقة المخاطية (S u b - mucosal layer) للاثني عشر فتتميز بوجود غدد برونر (Brunner glands) . وتفتح في بداية القناة الهضمية بالقناة البنكرياسية الصفراوية المشتركة (Common pancreatic bile duct) شكل رقم (٩-١) و التي تجمع عصارتها :

٥-٣-١-١- الصفراء : والتي تخرج من كيس الصفراء (G all bladder) حيث يقوم الكبد بإفرازها لهضم المواد الدهنية ويتراوح حجمها بين ٥٠٠-٨٠٠ ملل وهي عصارة قلبية التأثير حيث تحمل هذه العصارة الي الدم بالوريد البابي والشريان الكبدي .

٥-٣-١-٢- البنكرياس : ويفرز عصارة البنكرياسية في نفس القناة المشتركة وتحتوى العصارة على هرمون الأنسولين الذي تفرزه خلايا جزر لانجر هانز (غدد صماء) و تقوم بتنظيم كمية السكر بالدم وتحتوى العصارة البنكرياسية (٧,٥ لتر/يوم) أيضا على بيكربونات صوديوم والتي يعزى لها قاعدية العصارة ، في نفس الوقت تقوم بمعادلة الحمض المعدي : حمض الهيدروكلوريك و المختلط مع الكتلة الغذائية الآتية لها من المعدة وتحمى مهاجمة الغشاء المخاطي للأثني عشر من الحمض .

كما أنها تحتوى على إنزيمات تؤثر على الروابط الجليكوزيدية بجزئيات الكربوهيدرات مثل: أنزيم ألفا-أميليز (α -Amylase) : والذي يقوم بهضم المواد الكربوهيدراتية (نشا و جليكوجين) ويحولها لسكر مالتوز ثنائي.

ومن الشيق أن بعض الجسيمات (Particles) وجزئيات المواد الغريبة يمكن وأن تمتص هنا ، فجسيمات صبغات الأزو (Azo dyes) والمختلفة في الحجم والتي غالبا ما يقع متوسط قطرها في عدة مئات من الأنجستروم تمتص بالأثني عشر.



شكل رقم (١-٩) : الأثني عشر و القنوات المتصلة به

٥-٣-٢- الأمعاء الرفيعة : Small Intestines :

٥-٣-٢-١- أنبوبة متعرجة وملتوية يبلغ طولها من أربعة الى خمسة أمتار و تبدأ من الأنتى عشر مباشرة وحتى بداية الأمعاء الغليظة وتقوم بإفراز العصارة المعوية و التي تبلغ ٣ لتر/يوم و تفرز بألاف الغدد الدقيقة والمسماة بغدد ليبركن المعوية (Lieber kühn) وتحتوى على إفرازات البنكرياس والصفراء وعلى تركيز عالي من البيكربونات ولهذا يبلغ أس تركيز أيون الهيدروجين بها إلى ٨ .

٥-٣-٢-٢- و يحتوى النسيج المعوي على أنواع الخلايا التالية:

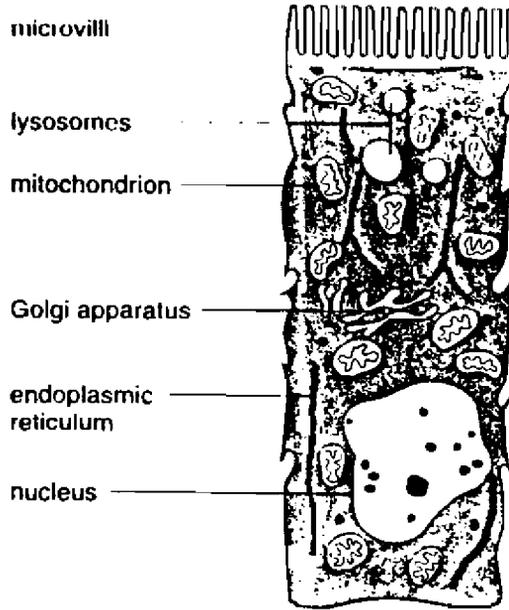
٥-٣-٢-٢-١- الخلايا الممتصة (إنتيروسيت) (Absorptive cells (Enterocytes)) وهى خلايا طلائية عمادية ولها حافة مصففة كالفرشاة (Striated border) فهي أغلب الخلايا الشائعة في الخملات حيث أشار الفحص بالميكروسكوب الإلكتروني أنها تتكون من خملات ميكرونية دقيقة أسطوانية متوازية، حيث يوجد على الغشاء الخلوي لهذه الخملات خيوط

دقيقة (Micro filaments) تتكون من بولي سكاريدات مخاطية (Mucopolysaccharides) ، حيث تقوم هذه الخيوط بحماية الخملات من الأنزيمات المحللة للبروتينات (Proteolytic enzymes) وبالتالي تحمي جدر المعدة من هضمها ذاتيا (Auto digestion) ، شكل رقم (١-١٠) وتمتد الخملات الدقيقة (Micro villi) بأنزيمات مختلفة تلعب دورا هام في الخطوات النهائية لهضم المواد الغذائية، في نفس الوقت فإن الخملات و الخملات الدقيقة تمد الأمعاء الرفيعة بمساحة سطحية كبيرة تتناسب و سعة الامتصاص للمواد الغذائية.

٥-٣-٢-٢-٢- خلايا جوبلت (Goblet cells) : وهى الخلايا المفرزة للمخاط (Mucus) وهى مبعثرة خلال العديد من خلايا الممتصة (إنتيروسيت) ، حيث كتلة المخاط عادة ما تفرز ككل وتحمى النسيج الطلائي ضد التلف الميكانيكي.

٥-٣-٢-٢-٣- خلايا بانيث (Paneth cells) : وهى قليلة العدد (Rarely) وموجودة في أخايد غدد ليبركون وتحتوى على حبيبات متعادلة

(Eosinophilic) ويعتقد أنها تنتج إنزيم يحلل البكتيريا مائيا (Bacteriolytic) يسمى ليسوزيم (Lysozyme) كما تحتوي على طبقتين عضليتين : الطبقة الداخلية عضلات دائرية أما الطبقة الخارجية فهي عضلية طولية.



شكل رقم (١-١٠) : أنواع الخلايا بالخملات

٥-٣-٢-٣- وتعد الطبقة المخاطية بالأعضاء الدقيقة كحاجز هام (Barrier) لامتناس المحاليل والمواد الأخرى من تجويف الأمعاء للشعيرات الدموية (الدورة الدموية) وهذا الحاجز المقوى (Reinforce) بوجود ما يسمى بالاتصال المحكم للعقد (Tight Junction) وهذه الاتصالات غير منفذة للعديد من الجزئيات

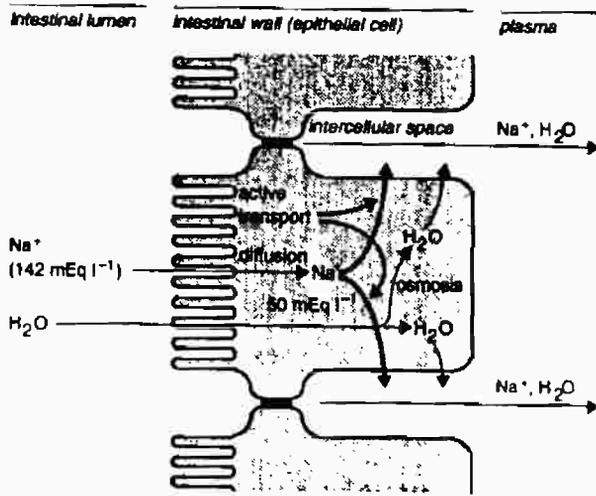
الكبيرة ولكنها تسمح بمرور الجزيئات الصغيرة والماء. ويلعب الكالسيوم هنا دور هام في صيانة هذه الاتصالات المحكمة. ولفترة طويلة ظلت آلية أخذ الماء من تجويف الأمعاء الدقيقة غير واضحة تماما حتى ثبت أنه يمتص مع الغذاء. وانتقال المحاليل يتم خلال الفراغات الجانبية الخلوية ويقاد بالضغط الاسموزي المترج (Osmotic pressure gradient) بين الخملات وفي الخلايا.

٥-٣-٢-٤- أما خلايا العضلات الناعمة بالأمعاء فتكون بمثابة التأكيد على أن محتويات الأمعاء الدقيقة قد خلطت جيدا. فهي تؤدي لحركات طويلة لمكونات الأمعاء حتى تأخذ الأنزيمات الهاضمة فرصة كبيرة للدخول في كتل الغذاء و يجب الأخذ في الاعتبار بأن خلايا العضلات الطولية الناعمة موجودة ابتداء من منتصف المريء وحتى فتحة الشرج بالقناة المعد معوية ولكنها في العضلة العاصرة (Sphincters) يحدث لها تغيرات متخصصة. والخلايا العضلية الناعمة وكما سبق تترتب طوليا ودائرية وكصفة تركيبية هامة لخلايا العضلات الناعمة فإنها تكون ما يعرف خلية - خلية (Cell to cell Junctions) والتي تسمح بالاتصال المباشر الميكانيكي بين الخلايا.

٥-٣-٢-٥- ويتم الأمتصاص الرئيسي (الكلي) للمواد المهضومة (٩٠%) بتجويها (وهي بصورة سكريات أحادية و أحماض أمينية ودهنية وجليسرين) حيث يحملها الدم أو الليمف لخلايا أنسجة أعضاء الجسم المختلفة للاستفادة منها ثم تخزين الزائد عن الحاجة و كل هذا يتم قبل وصول كتلة الغذاء للأمعاء الغليظة .

و ترجع قوة الأمتصاص الهائلة للأمعاء الدقيقة لوجود الخملات و التي يبلغ عددها الملايين و يسمح شكلها بزيادة مساحة المسطح الكلي وهو ما يؤدي بدورة لزيادة الأمتصاص علاوة علي كونها غنية بالشعيرات الدموية و الليمفية و بجانب حركتها الدودية التي تساعد علي تليب الطعام المهضوم و ملاصقة أكثر للجدران مما يتيح فرصة أكبر للأمتصاص . ولقد اثبتت التجارب أن امتصاص الصوديوم يكون أساس لامتصاص المواد السكرية مثل السكريات و الأحماض الأمينية و الأيونات و الطاقة اللازمة لدخول الصوديوم خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell membranc) ثبتت بكلا العمليات الكهربائية و البيوكيميائية فتندفق الصوديوم خلال الغشاء القاعدي الجانبي (Baso lateral membranc) يأخذ مكانه ضد التدرج الكهروكيميائي ولهذا

يحتاج لطاقة يحصل عليها من تحلل جزئيات الأدينوسين ترائي فوسفات
والأنزيم المسئول عن هذه العملية هو $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$ والموجود في خلايا
الغشاء ، شكل رقم (١١-١).



شكل رقم (١١-١): تخطيط يمثل الامتصاص السلبي لأيونات الصوديوم
وإفرازه النشط بالبلازما حيث تتدفق المياه سلبيا.

أما المركبات الذائبة في الماء (كالكالسيوم والسكريات والأحماض الأمينية
والفيتامينات وأملاح المرارة) فتمتص خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell
membrane) وانتقال هذه المواد من الخلية خلال الغشاء القاعدي الجانبي لا
تحتاج لطاقة لأن عملية لنقل هذه تقاد بالتدرج في التركيز أو آلية المواد
الوسطية الحاملة (Carrier mediated mechanism) .

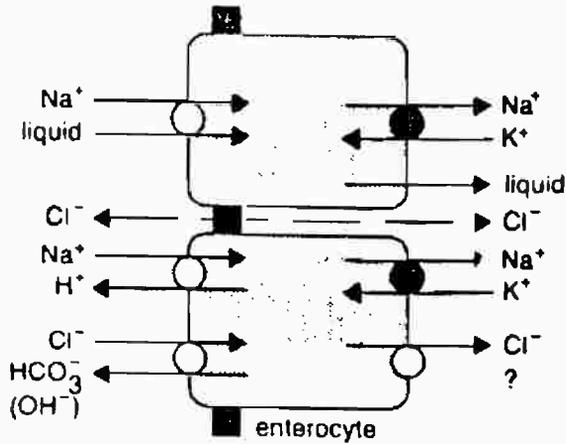
كذلك أثبتت الدراسات بالجسم أن الصوديوم والكلوريد يمتص بينما يفرز
البوتاسيوم والبيكربونات والقوة التي تقود لدخول الصوديوم خلال الخلايا

القمية بالغشاء هي اتحاد لقوتي التدرج الكيميائي والكهربي ، شكل رقم (١-١٢) . أما إزالة الصوديوم خلال الغشاء القاعدي الجانبي فتحدث خلال نظام $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$ وتكون النتيجة هي جهد سالب في المحفظة (Lumen) وألية الانتقال الخلوي لامتناس الكلوريد فلم تثبت تماما حتى الآن.

فالكاتيكولات أمين على سبيل المثال تزيد من امتصاص أيونات الصوديوم والكلوريد ، أما الجليكورونيادات والكورتيكويدات المعدنية (Mineralo corticoids) فتزيد من امتصاص الأملاح والماء في القولون ويعزى هذا التأثير جزئيا لزيادة نشاط أنزيم $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$.

كما أن التغييرات في نقل الأيون يمكن ملاحظتها قبل التغييرات في نشاط الأنزيم السابق المميز ، أما الزيادة الحادة في نقل الأيون في القولون فتكون بسبب الالدوستيرون (Aldosterone) نتيجة لزيادة في امتصاص الصوديوم خلال الخلايا القمية للغشاء.

intestinal lumen intestinal wall serosa



● = active transport
○ = passive transport

شكل رقم (١-١٢) : آلية نقل المحاليل والالكتروليتات بخلايا الأمعاء

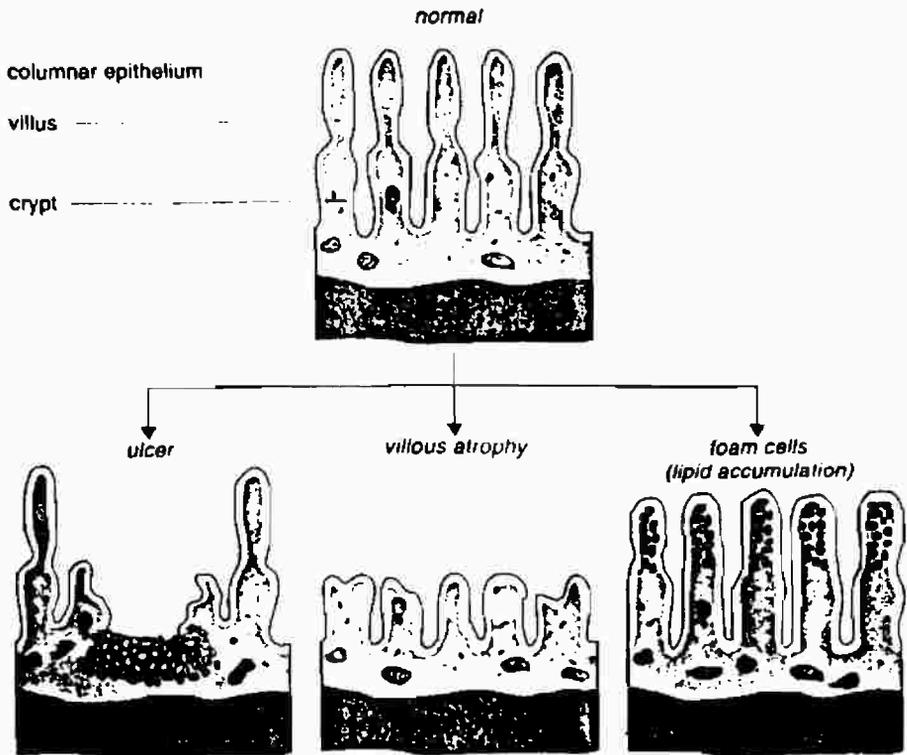
٥-٣-٣- و تتطور التغيرات المرضية في الأمعاء الرفيعة (Small intestine):
عندما يضطرب الاتزان الفسيولوجي المعقد والنتائج أساسا في التغيرات
الوظيفية و التي تشمل فقد زائد للسوائل أو لللايكتروليتات أو لكلاهما و
الإمتصاص الغير عادى (Mal astorption) و القيء و الإسهال . ومن الوجهة
العملية فإصابة القرحة أقل عمومية هنا عن المعدة. والأمثلة المعروفة جيدا
لإصابة الأمعاء الرفيعة بالكلاب كنتيجة لإعادة دورة (Re circulation) للمواد
الغير إستيرويدية المضادة للالتهاب ، وهنا يمكن أن تحدث الإصابة بدرجات
مختلفة من الشدة . والنهج الأكثر انتشارا يصاحب بتفاعلات التهابية و التي
ربما تتطور عقب تعريض الأمعاء إلى المواد الكيماوية أو المعادن مثل
الزرنيخ و الزئبق .

و تؤدي الكيماويات المثبطة للنشاط الميتوزى (Mitotic active) للخلايا
الطليعية (Precursor cells) في أخايد قاعدة الخملات الي تأخير نمو الخملات.
ووقف نموها ربما أيضا يكون بسبب زيادة في معدل موت الخلايا عند قمة
الخملة وبدون نفس المعدل للإزاحة بالخلايا الجديدة. وتسبب زيادة معدلات
إنقسام الخلية استطالة الأخدود وهنا سوف ينتقل معدل الخملات/ الأخدود إلى
مصلحة الأخدود.

فعلى سبيل المثال الميثوتركسات (Methotrexate) تخفض تخليق حمض
الديزوكسي نيوكليك (DNA) فيثبط أنزيم (Di hydro folate reductase) وهذا
بسبب إصابة حادة في طلائية الأمعاء مميزة بانخفاض النشاط الميتوزى في
أخدود الخملات وتقصير الخملات. أما الكحوليات و اليودأسيتاميد فيحث زيادة
في عدد الخلايا الميتة عند قمة الخملات . كذلك فالمثال المعروف للمواد
المناعية و التي تحدث ضمور الخملات (Villous atrophy) هي الحساسية
الزائدة لبروتين القمح : الجلوتين (Gluten) . حيث تقاس مخاطية البشر من
إستعادة التشوهات المناعية (Immunological abnormality recovery) عند إزالة
الجلوتين من البيئة الغذائية.

ومن حين لحين فالكيمواويات تسبب تأثيرات مختلفة مثل تراكم الليبيدات والناجمة بسبب التعرض للنتراسيكلين فتتكون الخلايا الرغوية (Foam cells) في الغلالة الرقيقة (Lumen propria) للخملات والناجمة عن بعض المواد (أسترات الاريثرومايسين (Erythromycin) والمواد المنظفة (Detergents)) والتي تتخلل الخلايا الممتصة ثم تلتهم بالخلايا المبطنة الملتهمة (Under living macrophages) والتي تتداخل مع نظام الأنزيمات البيوسومالية وتتراكم في الخلايا الملتهمة. فإذا أستمز أخذ هذه المواد (خلايا رغوية) فيمكن وأن تظهر في مكان آخر كالفرد الليمفية للمساريقا (Mesenteric) أو الكبد.

والشكل التالي رقم (١-١٣) يعطى فكرة عامة عن التغييرات المورفولوجية الحادثة في الأمعاء نتيجة لتلامس المواد السامة.



شكل رقم (١٥) : أمثلة للتغيرات التركيبية المحنة بالكيمواويات .

٥-٣-٤- أما الأضرار التزايدية (Proliferative lesions) بالأمعاء الدقيقة : قد تظهر الأمعاء الدقيقة بعد تعرضها للمواد الكيميائية السابقة ورم سرطاني (أدينوكارسينوما: Adenocarcinomas) وهو نسيبا غير شائع الحدوث حيث تساهم عدة عوامل في ذلك كالتحول السريع (Rapid transit) لمكونات الأمعاء حيث الكائنات الحية الدقيقة (الفلورا) متباعدة نسبيا فيها وسريعا ما تتحول أو تتقلب (Turnover) لخلايا الأنثيروسيت . ولكن الثابت مع بعض مناطق القناة المعوية هو عمليات الالتهاب المزمن (مرض : Grohnis) مع انسداد جزئي فيها (Partial obstruction) . ويعتقد أن مرض (Grohnis) يزيد خطورة تطور أدينوكارسينوما.

والتغيرات في الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء (فلورا الأمعاء) تنبئة فرط الاستساح (الهيبربلاسيا : Hyper plasia) وهذه العمليات تكون بمثابة مرحلة أولية للورم (Pre neoplastic). ويلاحظ زيادة حدوث ورم خبيث في الأنسجة الضامة الليمفية (Lympho sarcoma) بالأمعاء الدقيقة على المدى الطويل حيث يعانى الفرد من مرض (Coeliac) وأسعال البلاد غير الأستوائية (non-tropical spruc) حيث لا يوجد تسيق أو توافق وهو ما يعزى إلى الحساسية لجلوتين الغذاء (Gluten). وهذه النتائج تكون قبل إكتمال موت خلايا الأنتروسيت و فرط الاستساح بأخاديد ليبركون (Liber koun) حيث يلاحظ انتشار تكاثري في خلايا الليمفوسيت وخلايا البلازما الموجودة في تحت الطبقة المخاطية بالأمعاء.

٥-٣-٣- الأمعاء الغليظة (Large intestine) :

٥-٣-٣-١- وتبدأ عند نقطة اتصالها بالأمعاء الدقيقة وبصمام لا يسمح برجوع الطعام (Ileo cholic valve) يسمى بالصمام اللفائى القولوني وبالجاناب الأيمن. وتقوم الأمعاء الغليظة بتكوين البراز وطرده للخارج بعد امتصاص الماء والأليكتروليات (الأملاح) وهضم السليلوز في بعض الكائنات.

ويبلغ طولها متر الي متر ونصف . وتخرج منها ما يعرف بالزائدة الدودية للداخل (Vermiform = appendix) ثم ترتفع لأعلى فتسمى بالقولون

الصاعد (Ascending colon) ثم تسير مستعرضة أعلى الأمعاء ويعرض الجسم وتسمى بالقولون المستعرض (Transverse colon) ثم تنثني لأسفل مرة أخرى وتسمى بالقولون الهابط (Descending colon) ثم تستعرض حتى الخط الوسطى للجسم وتكون المستقيم (Rectum) الذي يفتح خارج الجسم من خلال قناة شرجية (Anal canal) بفتحة الشرج (Anus). و تكون قناة قصيرة المرحلة الانتقالية بين مخاطية (Mucosa) الأمعاء الدقيقة والخلية العادية . وتتميز مخاطية الأمعاء بنسيج طلائي حرشفي متوسط الكيرياتينية (Stratified moderately karatinized squameous epithelium tissues) أما من حيث أنواع الخلايا الطلائية فيها فهي مماثلة لمثيلاتها بالأمعاء الدقيقة حيث تحتوى الأخابيد على خلايا جوبلت بكثافة أكبر عن مثيلتها بالأمعاء الدقيقة وكنتيجة لذلك يكون الامتصاص أقل. ولا تحتوى طبقة المخاطية على خملات أو على أخابيد دقيقة كما في حالة الأمعاء الرفيعة . أما الغلالة الرقيقة فتحتوى على الأوردة (Plexes) كما تحتوى الطبقة العضلية و التي تتضمن طبقة عضلات دائرية وتتضغظ (Fuces) لتكون العضلة العاصرة الشرجية (Anal sphincter).

٥-٣-٢-٢- وكما سبق تصل المواد الغذائية المهضومة وما تتضمنه من مواد غريبة كالسموم والملوثات البيئية (Environmental pollutants) وأضافات الأغذية (Food additives) للدورة الدموية عن طريق:

٥-٣-٢-١- الدم (Blood): حيث الشعيرات الدموية الدقيقة والمنتشرة بالخملات والغشاء المخاطي للأمعاء و التي تقوم بامتصاص (جمع) السكريات الأحادية والأحماض الأمينية والماء والأملاح والفيتامينات وجزئيات الملوثات البيئية والسموم الذائبة فيها (و التي غالبا ما تتمتع بدرجة من القطبية تنبج لها ميل كبير للذوبان في الماء) ، وتتجمع هذه الشعيرات تدريجيا وتكون أوردة أكبر فأكبر لتصب في النهاية في الوريد البابي الكبدي (Portal hepatic vein) الذي يدخل الكبد ويتفرع فيه لأوردة أدق فأدق فشعيرات دموية دقيقة وهنا تتعرض جزئيات هذه السموم بالكبد للعديد من التفاعلات الأولية:تفاعلات التمثيل من النوع الأول (Primary reactions. Metabolism phase I) فينتج عنها جزئيات أكثر قطبية وملانمة للإخراج أو للدخول في التفاعلات الثانوية (Secondary reactions : Metabolism phase II) ثم تتجمع مرة أخرى

لتصب في الوريد الكبدي (Hepatic vein) والذي يصب في الوريد الأجوف ليصب بدوره الدم في النهاية في الأذين .

٥-٣-٢-٢-٢-الليمف:حيث تتجمع الأوعية الليمفية الدقيقة الموجودة بالخللات والغشاء المخاطي ومعها نواتج هضم المواد الدهنية وجزيئات السموم الذائبة فيها (بالأوعية الليمفية بالطبقة تحت المخاطية) ثم تصب الأوعية الليمفية بالمساريقا و التي تتجمع و تتحد و تصب في الكيس الليمفي بالتجويف البطني و منها للقناة الليمفية الصدرية لتصب في الوريد الدموي . وعلية تعد حركة الدم و الليمف بمثابة توزيع لجزيئات السموم المتناولة عن طريق الفم (سواء بطريقة متعمدة أو غير متعمدة أو مع الهواء المستشق والملوث بها أو المتداخلة مع المواد الغذائية أو الماء الملوث بها)علي كل أنسجة أعضاء الجسم التي يمر عليها الدم وهنا يزداد تركيزها بالأنسجة التي يتدفق عليها الدم بمعدل أكبر .

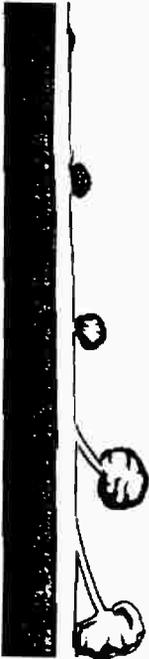
٥-٣-٤-والتغيرات المرضية الشائعة في الأمعاء الغليظة نتيجة التعرض للمواد الغريبة تكون مشابهة لمثيلتها بالمعدة والأمعاء الدقيقة ،فالعقاقير اللاسترويدية المضادة للالتهاب(NSAID) وبعض العقاقير والكيماويات الأخرى تسبب قرح و تأكل ومع الوقت ينتشر التهاب القولون (Colitis) وربما يؤدي الأخذ المزمن لها الى فرط الأستساخ (هيبربلاسيا وميتابلاسيا حرسفية) وفي بعض الأحيان لنشؤ ورمى (Neoplasia) ، شكل رقم (١-١٦) . وربما تتراكم بعض الكيماويات في الأنسجة وتظهر تأثيراتها الغير مباشرة على الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء الغليظة، أما التسمم عن طريق المستقيم فغالبا ما يكون غير عادي عدا بعض العقاقير مثل تعاطي تَراي برومو ايثانول فتسبب تسمم ينتهى بالموت لخفض فى الكفاءة الكبدية . وهناك تغيرات تزايدية أيضا تم وصفها تؤدي لأضرار مسرطنة أولية(Procarcinogenic lesions) وهى :

٥-٣-٤-١-التهاب تقرحى(Ulcerative colits) وهو ميمز للالتهاب المزمن لطلانية القولون فتظهر أخاديد القولون فساد وموت خلوى مع احتواء الأخايد والغلالة الرقيقة على خلايا حبيبية كما يؤدي الالتهاب الحاد فى الأخايد الى تقرح . وفرط الأستساخ المعاد توالدة(Regeneration Hyperplasia) فغالبا ماتلاحظ بينما الديسبلاسيا والورم السرطانى أقل شيوعا وفى بعض الأحيان

فإن الديسبلاسيا تظهر ماكروسكوبيا كمخاطية مسطحة او كخملات مخاطية
أو مخاطية عديدة الأقدام (Polypoid).

٥-٣-٤-٢ وقد تتكون كتل ورمية بصورة نتوءات أو أنابيب على مخاطية
القولون والمستقيم (Colorectal & Tubular adenoma) ويزداد ظهور هذه الحالات
بتقدم العمر.

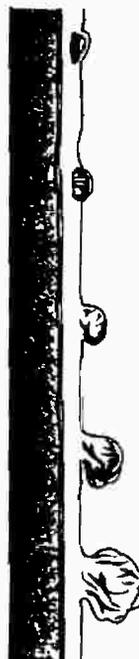
*adenomatous
polyp*



*invasive
carcinoma*



*polypoid
carcinoma*



*papillary
adenoma*



شكل رقم (١-١٦) : أمثلة أورام القولون

٦- البنكرياس (Pancreas) :

٦-١- البنكرياس غدة عنقودية يتراوح طولها بين ١٤-٨ سم أمام الأثني عشر و تحت المعدة و يفرز عصارتة البنكرياسية في القناة المشتركة فهو عضو افرازي تتعلق معظم خلاياه في الأفراد البالغين بالإفراز الخارجي (Exocrine secretion) ، فخلايا أحدي فصوصه (Acins) تفرز أنزيمات بادئة أو مولدات أنزيمية غير نشطة كالأميليز (Amylase) والليبيز و التريسين و التي تلعب دورها في عمليات الهضم بالأمعاء الرفيعة. أما الخلايا المفترزة داخليا (الأنوكورين: Endocrine) فتنتج هرمون الأنسولين (Insulin) والجلوكاجون (Glucagon) حيث تترتب هذه الخلايا في تجمعات تسمى بجزر لانجر هانس (Islets langer hans) وتظهر هذه الجزر ميكروسكوبيا كبحر من الخلايا (Strands of cell) منغمدة في كمية قليلة من النسيج الضام الغني بشبكة من الشعيرات الدقيقة و تتوزع عشوائيا في خلايا البنكرياس خارجية الإفراز .

وتأخذ خلايا البنكرياس خارجية الإفراز شكل هضبة و نواتها متمركزة في القاعدة وبالجزء السفلي و ترتكز الخلايا على غشاء قاعدي . ويحيط السيتوبلازم بالنواة ويحتوى على شبكة أندوبلازمية خشنة كاملة التطور وبعض الميتوكوندريا ، أما قمة الخلية فمتعادلة (Eosinophilic) كما تحتوى على حبيبات زيموجية (Zymogen) ترتبط بالغشاء. فالأنواع المختلفة من الخلايا موجودة ولكن تميز فقط ميكروسكوبيا (Ultra structurally) إلى خلايا بيتا وهى الغالبة من حيث التعداد و التي تميل لأن تتمركز تجاه مركز الجزيرة وهى المنتجة للأنسولين أما الخلايا ألفا فهي قليلة العدد على أطراف الجزيرة و تنتج الجلوكاجون .

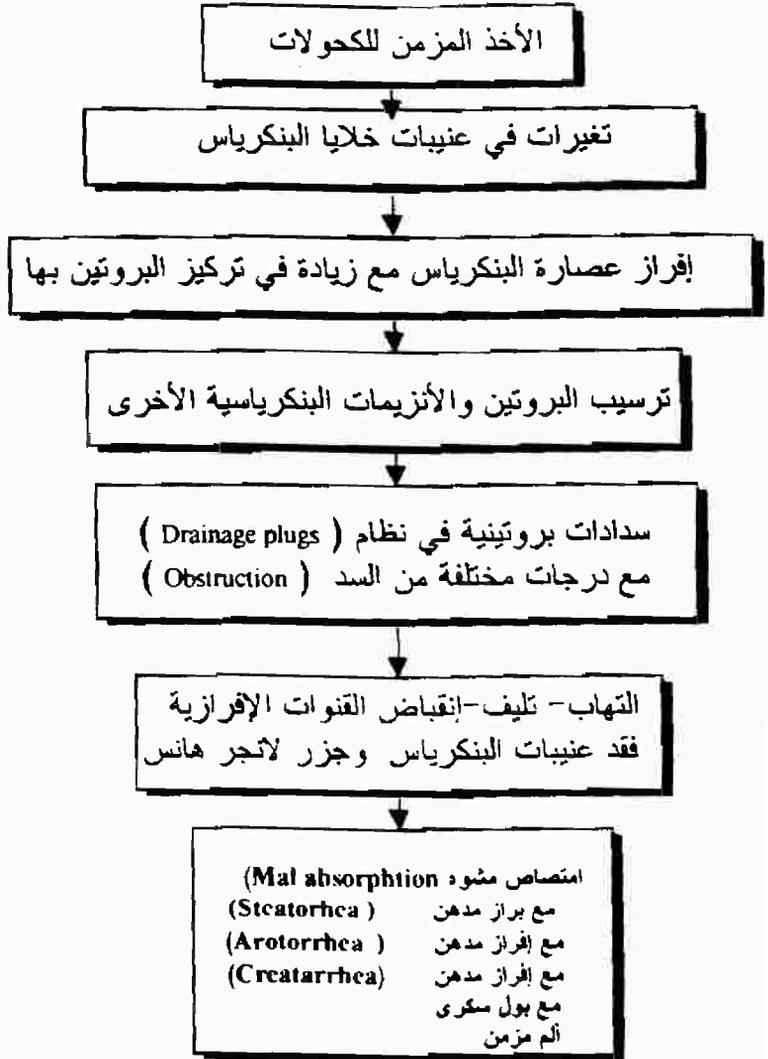
٦-٢- ويتأثر البنكرياس بالمواد الغريبة والجدول التالي رقم (١-١) المؤيصة لأضرار البنكرياس ، فيحتوى قول الصويا الخام مثلاً على مدى من البروتينات مثل مثبطات أنزيم التريسين (Trypsin) كما يسبب زيادة في تخليق البروتين في البنكرياس ويثبط إفراز الأنزيمات فمثبطات أنزيم التريسين في القول تزيد الإفراز الأنزيمي للبنكرياس و يكون بالصورة المثبطة المعقدة والغير نشطة (Inactive trypsin- trypsin inhibitor complex) و التي بدورها تخمد

أو تكبت (Suppression) أفراد الأنزيمات البنكرياسية و التي تظهر الترسبين حر- فوجود هذه المثبطات للتريسين في الأنتي عشر تكون ناتجة عن إفراز مادة كولي سيستوكينين (Gholecystokinin) و التي تلعب دورها أيضا كمثبط لأنزيم التريسين وتسبب ضمور زائد (hyper trophy) في البنكرياس.

جدول رقم (١-١) : الأضرار السامة للبنكرياس لتعرضه للمواد الغريبة :

المسبب	الممرض
فيوروسيميد Furosemide	degranulation (=loss of zyogen granules) زالة الحبيب
إيثونين -نقص النحاس Ethionine, copper deficiency	Acinar atrophy ضمور الفصوص
نقص الزنك zinc-deficiency	acinar degeneration تلف الفصوص
بيوروميسين ، ٤-هيدروكسي أمينو كينولين -١-أكسيد Puromycin.4-hydroxyaminoquinolinc-1-oxide	Necrosis موت موضعي
المنجنيز Manganese	Pancreatitis التهاب بنكرياسي
بنتاغاسترين- فول Pentagastrin, soybeans	Acinar hyperplasia/hypertrophy فرط استساخ
كحول الأيثانول Ethanol	Fatty change تغير الدهون
المضادات الحيوية Antibiotic	interstitial cell vacuolization تكيس الخلايا
ن-نيتروز-ميثيل (2-أوكسوبروبيل) أمين N-nitroso-methyl (2-oxopropyl) amine	formation of hepatocytes like cells تكوين خلايا كبدية مشابهة للخلايا المعادية

٦-٣- الميكانيكية الفعلية لتأثير المواد الغريبة على حدوث التهاب بنكرياسي حاد غير معلومة تماما ولكن مبادئ تكون ناتجة عن آلية الهضم نفسها (Auto digestion) . وتكون الأنزيمات المحللة للبروتينات البنكرياسية (Pancreatic proteases) نشطة في البنكرياس نتيجة اضطرابات مثل الأسكيميا (Ischemim) والأوكسيا (Anoxia) والرضوض (Tuama) . والأنزيمات النشطة وأساسا التربسين تنشط باقي الأنزيمات و التي في النهاية تؤدي لتدهن (Steatosis) البنكرياس والأنسجة المحيطة . و يكون سبب ذلك المواد الكيميائية والعقاقير المسببة للالتهابات بصفة عامة والكحولات بجانب اضطراب بالقناة الصفراوية. وتعد الكحولات هي المسبب الرئيسي لالتهاب البنكرياس المزمن لترسبها في الفقرات المفترزة ويتبع ذلك ضيق مجراها (Stichosos) لدرجة اعراضة (Obstruction) مع ضمور و تليف العنبيات (Acinar) شكل رقم (١٤-١) ، ثم تحدث سدادات بروتينية (Protein Plugs) تتكون من الأنزيمات البنكرياسية المترسبة والتربسينوجين (Trypsinogen) المنهار جزئيا والتربسين .



شكل رقم (١-٤) : رسم تخطيطي يمثل عمليات التهاب البنكرياس بواسطة الكحولات