

الباب الرابع

دينامكية السموم والملوثات البيئية
خلال
الكبد وأستجابته لها

مقدمة

عرفت إصابة الكبد بالسموم منذ عام ١٨٩٠ و أهتموا بآليات الترسيب الكبدى للسموم عقب التعرض لها (كالفوسفور الأصفر) و الخمول الكبدى(بالتعرض للزرنيخ و رابع كلوريد الكربون و الكلوروفورم).

حيث يصل الإمداد الدموى الأساسى و ما يحمله من مواد غذائية و جزيئات سامة ثم امتصاصها من المناطق المختلفة للجهاز الهضمى خاصة القناة المعد معوية (Gastrointestinal duct) عن طريق الوريد البابى الكبدى الى الكبد بموقعه النموذجى و الذى يعد مرحلة وسيطة بين الجهاز الهضمى و الدورة الدموية العامة و من هذا الموقع المتفرد يمكنه أداء الدور الفعال فى التخلص من السموم و طرحها (Elimination) سواء من خلال تمثيلها بواسطة التفاعلات الأولية (Primary reactions) لجزيئات أكثر قطبية يتم إخراجها من خلال إحدى المسارات التالية :

- يتم إخراجها مباشرة من الجسم
- تتطلق من الدورة الدموية للكلى فتطرحها خارج الجسم عن طريق البول (حيث يلعب الكبد دورا ثانويا بالنسبة للكلى فى عملية الإخراج)
- تتطلق منه فى دورات متتابعة للدورة و هنا يمكن أزالتها بالاقراز

الصفراوى

- يقوم بتمثيلها من خلال التفاعلات الثانويه (Secondary reactions) حيث ترتبط خلالها جزيئات السموم بنواتج داخلية المنشأ مما يسهل عليها وسيلة نقلها و طرحها خارج الجسم و هو ما سيناقش تفصيلها فيما بعد .
- بالإضافة لإخراج المركبات خاصة العضوية الغير ذاتية يعاد

امتصاصها مرة أخرى وتدخل الدورة الكبدية (Eterohepatic cycle) مثلها
مثل أحماض الصفراء وبعض الهرمونات وهنا يطول بقاءها بالجسم و لهذا
يفضل إيقاف هذه الدورة ليتسنى سرعة التخلص منها وهو ما يحدث عند
التسمم بمركبات الزئبق العضوية مثل ميثيل الزئبق حيث يتم إدخال مادة
(Polythial resin) للقناة الهضمية فترتبط بميثيل الزئبق وتمنع إعادة امتصاصه
فيرتفع تركيزه في الكبد الى ٥٠ ضعف تركيزه بالبلازما لسرعة ارتباطه بها
بمجرد أفراد للصفراء وأنه إما أن يعاد امتصاصه من الأمعاء ويعاد للكبد
بالدورة الكبدية الداخلية ويفرز بالبراز ، وعند إصابة الكبد تتخفف مقدراته
على الإخراج .

يوزن الكبد بالشخص البالغ ١٢٠٠ - ١٥٠٠ جرام و ينقسم لقصين (lobes) بواسطة أخدود (groove) ويحاط الكبد بكبسولة من النسيج الضام تسمى بكبسولة جيلسون (Glisson's Capsule) وموظف مع الغشاء المصلى الشفاف المبطن للتجويف البطني :الصفاق (peritoneum). و (hilum : porto) الكبدية تم تعريفها جيدا فتوضح أين توجد الأوعية الدموية و قنوات الصفراء و تدخل أحبال النسيج الضام للكبد في منطقة (hilar) ولكن أيضا من الكبسولة و تتشعب بدون نظام وفي النهاية تكون قلب اللحمية المحيطة لقصيصات الكبد الهرمية المنتظمة والشريان الكبدي والوريد البابي والأوعية اللمفية وقنوات الصفراء تتبع نفس المسلك والأسلوب في التفرعات.

١-الاسلوب التشريحي لفص الكبد (الوحدة الوظيفيه)

١-١- يعد الاسلوب الكلاسيكي العلمى لتمثيل العلاقة بين خلية الكبد والأوعية الدموية التي تمدها بالدم والنظام المرارى لها هو دراسة شكل فص الكبد السداسى كوحدة وظيفية (Function unite) حيث تحاط كل وحدة بحاجز وفراغ كيرنان (Kiernan) ينسج ضام تترتب عليه عدة فصوص حول فراغ كيرنان بينما الفصوص المتاخمة تفصل بحاجز كيرنان والمحتوى على أصغر تفرعات للشرايين والأوردة من فراغ كيرنان و أصغر قنوات للصفراء والأوعية اللمفية والتي تبدأ عند النهاية العمياء فى الحاجز .

حيث يتوسط الفص الوريد الكبدي الطرفى (Terminal Hepatic Veinule) حيث تترتب الخلايا الكبدية بنظام شعاعى (Cenynri lobulaily) فى شرائط أو أحبال بسمك خليتين حول النهاية الطرفية للوريد الكبدي الطرفى والمعرضة للدم من الوريد البابى (Portal vein) والشريان الكبدي (hepatic artery) والمتدفق من خلال الفراغات الموصلة الداخلية عن طريق التجاويف الداخلية الكبدية (H sinusoids) .

١-٢- فجدران هذه التجاويف ذات نفاذية للجزيئات الكبيرة نسيباً ليتم اخذ بعض الايونات بواسطة البروتينات الناقلة، أما المركبات الغير أيونية فأيية نقلها غير مفهومة لأن بالضبط ، أما المواد المذابة فمن الممكن انتقالها من خلايا الكبد للصفراء أو الدم من خلال عمليات نقل نشط وسلبى . أما السموم ذات الطبيعة الليبيدية ففرصة نقلها ضعيفة جدا حيث يتم تمثيلها أو لا لمركبات

أكثر قطبية بالتفاعلات الأولية ثم يتم اقترانها ببعض المكونات الحيوية بالجسم (التفاعلات الثانوية) ليسهل إخراجها من الجسم .

١-٣- ويلاحظ أن شرائط الخلايا البرانشيمية تترتب في شكل خلايا كبدية عديدة الأضلاع (Polygonal hepatocytes) مثبتة بجوار بعضها ولها عمر يناهز تقريبا ١٥٠ يوم في حيوانات التجارب . وللخلية الكبدية تماسات هامة بأسطحها الثلاث الجانبية : واحد مع الجيب الدموي (Sinusoids) والثاني مع قنيات الصفراء والمسئول عن الأنتقال الصفراوي (Biliary transport) والأخير مع الخلايا الكبدية الأخرى .

١-٤- ونواة الخلية الكبدية كبيرة مستديرة وتحتوى على واحد أو اثنين من النويات البارزة تتطور (polyploidy) مع تقدم العمر . وتتمركز الميتوكوندريا أو السيتوبلازم أو أنزيمات الميتوكوندريا والمتضمنة في السلسلة التنفسية والشفرة التأكسدية وأكسدة الأحماض الدهنية وتخليق البروتين وأماكن هامة في دورة حمض الستريك كما تلعب دورها في التحكم فى اتزان الأيونى وتمثيل الماء .

١-٥- أما الريبوسومات فربما لا تتصل أو تشارك مع الأندوبلازم الشبكي والذي له مظهر رقائقي (lamellar profile) ولكنها تدخل فى تخليق البروتين خاصة الألبومين كما أنها تخلق أنزيمات جلوكوز ٦-٦- فوسفاتيز ودمج الجليسيريدات الثلاثية والبروتينات إلى ليبوبروتينات والتي تفرز خارج الخلايا (exocytosis) .

أما الأندوبلازم الشبكي الخشن (Rough Endoplasmic Reticulum RER) فيلعب دوره فى تكوين الجليكوجين (Glycogenesis) أما الأندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum SER) والذي لا يحتوى على ريبوسومات متصلة به فتكون تراكيب أنبوية وعائية . ويتضمن الأندوبلازم الشبكي الخشن عمليات تمثيل البروتين والسكريات والليبيدات و التحول الحيوى للمواد الغذائية من خلال عملية الأكسدة والاختزال والتحلل المائى أو الارتباط (الاقتران) مع مركبات حيوية لتسهيل خروجها من الجسم وخلال هذه التفاعلات تتحول المواد الليبوفيلية (المحبة للدهون) إلى مواد هيدروفيلية (محبة للماء) و وظيفة الرئيسية هى هدم الأسترويدات وتمثيل الكوليسترول

والبيرويين والليبيدات الذاتية والفيتامينات والأحماض الدهنية والجليكوجين المختزل .

أما الأندوبلازم الشبكي الناعم فيحتوى على أنزيمات السيتوكروم ب-٤٠٠ نظام (مونو اكسيجينيز) والمعتمد على السيتوكروم ب-٤٥٠ أو الفلavin أدينين داى نيوكليوتيد المحتوى أيضا على أنزيم المونواكسيجينيز بدرجة أكثر من الأندوبلازم الشبكي الخشن. ويلاحظ أن بعض الأنزيمات تحس المواد الغريبة لاعطاء زيادة فى تزايد الشبكة الأندوبلازمية الناعمة وهذه العملية عكسية فبعد ازالة الحث فان كمية الأندوبلازم الشبكي الناعمة تعود لمستواها العادى .

٦-١-٦- ويوجد عند محيط الفص الكبدى الفراغ البابى (Pc : Penal Space) والمحتوى على تفرعات من الوريد البابى (Portal vein) وشريان كبدى (H) arteriole وقناة الصفراء (Bile duct) ليمدوا قطاع (Sector) من الفص الكبدى الجيب الكبدى:الأسنة (Liver acini) بالدم شكل رقم (٤-١): ولا يوجد اتصال طبيعى بين أسنتين وخلايا الأسنة منحنية (Sinusoidal) لتلامس خلايا أشعة اخرى وبهذا الاتصال المكثف لخلايا الأسنة تكون امتداد يتصل بأوعيتها الاساسية .

وتظهر بالأسنة ثلاثة مناطق دائرية (٣،٢،١) وإعتادا على بعدهم عن الفرع الوعائى الطرفى الذى يمدهم بالدم يختلف نشاطهم التمثيلى ، فنشاط انزيمات التنفس عالى بالمنطقة (١) والقريبة من الوعاء المصدر الطرفى أما المنطقة (٣) فغنية بالأنزيمات والمعتمدة فى عملها على نيكوتين أميد داى نيكلوتيد المختزل (NADPH_٢)

٧-١-٧- أما الليسوسومات (Lysosomes) وجسم جولجى (Golgi apparatus) فتتمركز بين النواة وقنيات الصفراء وتعد الليسوسومات كمنظفات فى الخلية الكبدية وتحتوى على عديد من الأنزيمات المحللة مائيا وتلعب دورها فى عمليات الجزئيات الكبيرة والتمثيل للمركبات داخلية المنشأ وخارجية المنشأ وتراكم المواد الغير المهضومة .

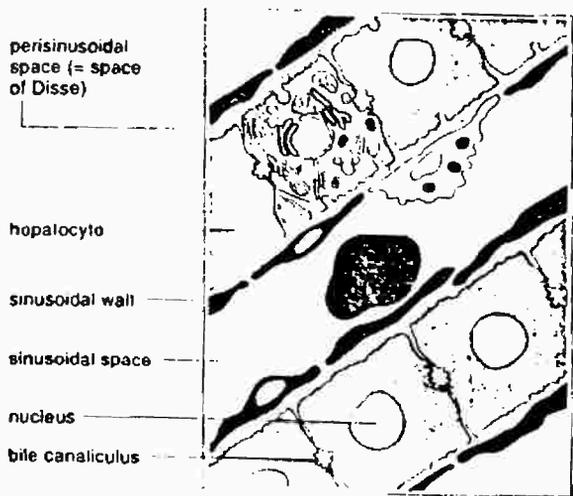
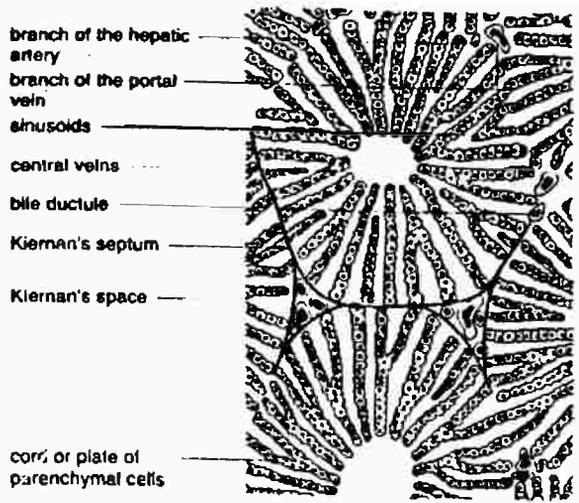
وربما تحتوى على بقايا مهضومة مثل الفريتين (Ferritin) والليبوفوسكين (Lipofuscin) وصبغات الصفراء والنحاس ١-٨- أما جسم جولجى فيحتوى على بعض الليبوبروتينات منخفضة الكثافة (VLDL) فى أوعيتها المفرزة والذي يفرز خلال الجيوب الأسنية (Sinusoids) كما أنه يشترك فى تخليق الجليكوبروتينات والجدول التالى يوضح تجزئيات الليبوبروتين و تركيبها ووظيفتها :

جدول رقم (٤-١) :تجزئيات الليبوبروتينية بالجسم و تركيبها ووظيفتها:

الوظيفة	تجزئه الليبوبروتين
ينقل الدهون من الأمعاء لأنسجة الجسم	كيلو ميكرون
ينقل الكوليسترول من الأمعاء للكبد	ليبوبروتين عالي الكثافة
ينقل الكوليسترول	ليبوبروتين منخفض الكثافة
ينقل الجليسيريدات الثلاثية من الكبد لأنسجة	ليبوبروتين منخفض الكثافة جدا

١-٩-٩- أما الأنبيبات الميكرونية (microtubules) والخيوط الدقيقة (micro fitaments) فتكون هيكل وعضلات الخلية فهما بالخلية الكبدية لهما أهمية خاصة لتكامل التركيب الخاص بقنيات الصفراء .

أما الجيوب الكبدية الدموية (Sinusoids) فغير منتظمة و فراغاتها مملوءة بالدم تقع بين الخلايا الكبدية وتتصل بالوريد البابى فوريد الفص المركزى (Centrilobular v). أما فراغ جدر الجيوب الدموية والخلايا الكبدية فيسمى بفراغ ديسى (space of disse) ويحتوى على ألياف شبكية تساند وظيفتها ويندمجوا مركزيا مع الغشاء القاعدى لوريد الفص الوسطى وطرفيا مع الغشاء القاعدى للقنوات فى حاجز كيرنان .



شكل رقم (٤-١) : رسم تخطيطي لتشريح الكبد

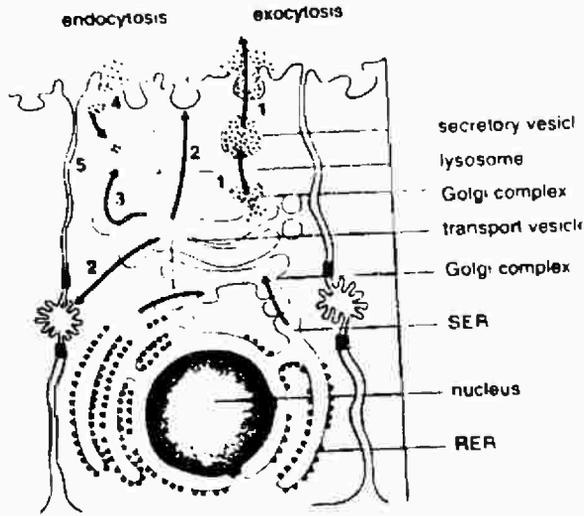
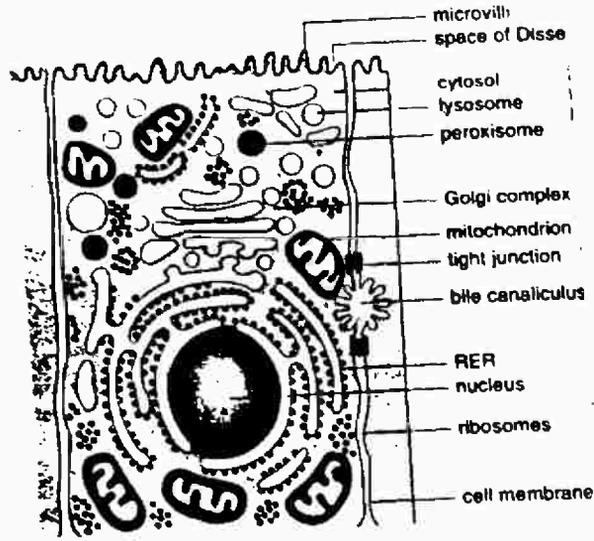
ويتكون الجدار الأسنى من خلايا أندوسيليال وخلايا (Kupffer) ذات النشاط الألتهاى وتكون خلايا الأندوسيليال عالية التنقيب (fenestrated) جدار يسمح بالتبادل التمثيلى النشط بين الدم وخلايا الكبد وهذه القيوب تكيف جدار الأسنان وتسمح لبلازما الدم بالدخول الى الفراغ القبل أسنى (perisinusoidal) والذى يحتوى على خلايا مخزنة للدهون حيث تتضمنها عمليات تخليق وتراكم الدهون كذلك تمثيل وتخزين فيتامين (أ) و عملية تكوين الفبروجين كما يساهم فى تركيب الأسة شكل رقم (٤-٢).

١-١٠- وتكون الخملات الدقيقة (microvilli) بالخلايا الكبدية مسؤولة عن أخذ النواتج الى عمليات استخدامها و أفراد نواتج العملية لبروتين الدم والجلوكوز.

١-١١- أما نظام القنيات (Canalicular system) فيتكون من قنيات صغيرة (± 1 ميكرومتر) وتتركز فى الفراغ الخلوى بين خليتين كبيرتين وتندف الخملات الدقيقة الغير منتظمة فى القنيات ويساعدها الخيوط الدقيقة . و مركزيا فالقنوات تبدأ عند النهاية العمياء وطرفيا ويقودو الى قنيات الصفراء بالفصوص فى قنوات هيرنج (Hering) والتي تكون الأنتقال بين القنوات الخلوية الكبدية وخلايا قنيات الصفراء . أما قنيات الصفراء (bile ductules) والمتمركزة فى الثالث البوابى (portal triad) بالرغم من أنهم فى بعض الأحيان أيضا يكونوا فى الفصيص الطرفى. ويتكون من ٢ - ٦ خلايا مكعبة طلائية لها خملات دقيقة قصيرة مرتبة حول المحفظة (lumen).

و الأنتقال من قنيات الصفراء لقناة كبدية صفراوية (intrahepatic bile duct) يكون تدريجى. وكلما زاد قطر القنية تتغير الخلايا الطلائية من المكعبة الى العمودية. أما السيوبلازم فى هذه الخلية فقلما ما يحتوى على فجوات بينوسيتوزية (pinocytotic vacuoles) والتي تسير لإعادة أمتصاص نشط وأفراسى أيضا فتركيب قنيات الصفراء يتغير من قنوات صفروية لأفراز البيكربونات والكلوريد أو لإعادة الأمتصاص أو لأفراز الماء والايكتروليتات والجزئيات الكبيرة تنتقل الى محفظة قناة الصفراء.

أما أعصاب (innervation) الكبد فهى سيمبثاوية وبارا سيمبثاوية والعصب المبهم (رئوى معدى) ينبة أفراس الصفراء .



شكل رقم (٤-٢) : رسم تخطيطي يبين عصينات الخلية الكبدية:

أ - العصينات الخلوية الهامة

ب - عمليات الأقسام الداخلية والخارجية

٢- الدورة الكبدية (Hepatic circulation):

٢-١ يوضح الشكلين التاليين رقم (٤-٣) ورقم (٤-٤) كيفية وصول الدم للخلايا الكبدية ، حيث يتفرع الوريد البابي و الشريان الكبدى بداخل الفصوص فى المنطقة البابية . ويحمل الوريد البابى حجم كبير من الدم مباشرة الى الأسنان ، أما الشريان الكبدى فيمد الدم بالأكسجين .

و على مستوى فصوص الكبد يكون الوريد البابى الطرفى و الشريان وتفرعات الشريان الطرفى ضئيرة (plexus) حول قنبات الصفراء .

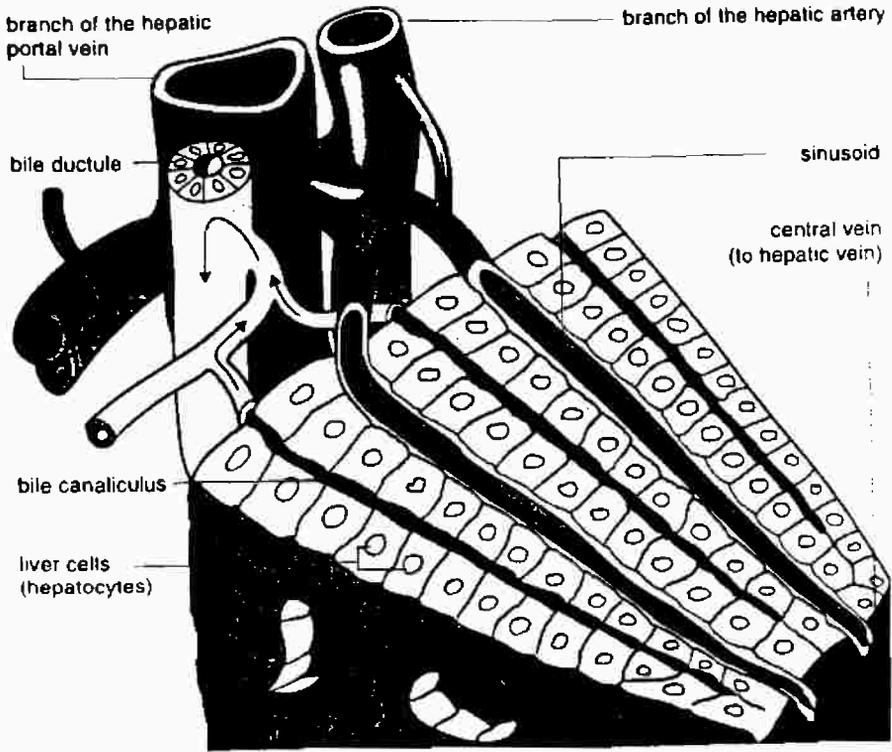
و يمر الدم الشريانى مباشرة أو غير مباشرة خلال الوريد البابى الطرفى وهنا يمد الدم بالأكسجين و الغذاء والمواد المتكونة و يصل الى أطراف الفصوص وتكون النتيجة أن الخلايا الطرفية تكون أغنى الخلايا الممدودة بالغذاء والأكسجين وهذا يشير مورفولوجيا لقاعدية عالية (Basophilia) وتراكم أكثر بالأطراف عن المركز .

أما الشعيرات الليمفاوية والموجودة فى كبسولة الكبد وفى المنطقة البابية) ولكن ليس خلال الخلايا البرانشيمية) ليس لها أى اتصال بفتحات مع الفراغ القبل أسنى (pcrisenusoidal) .

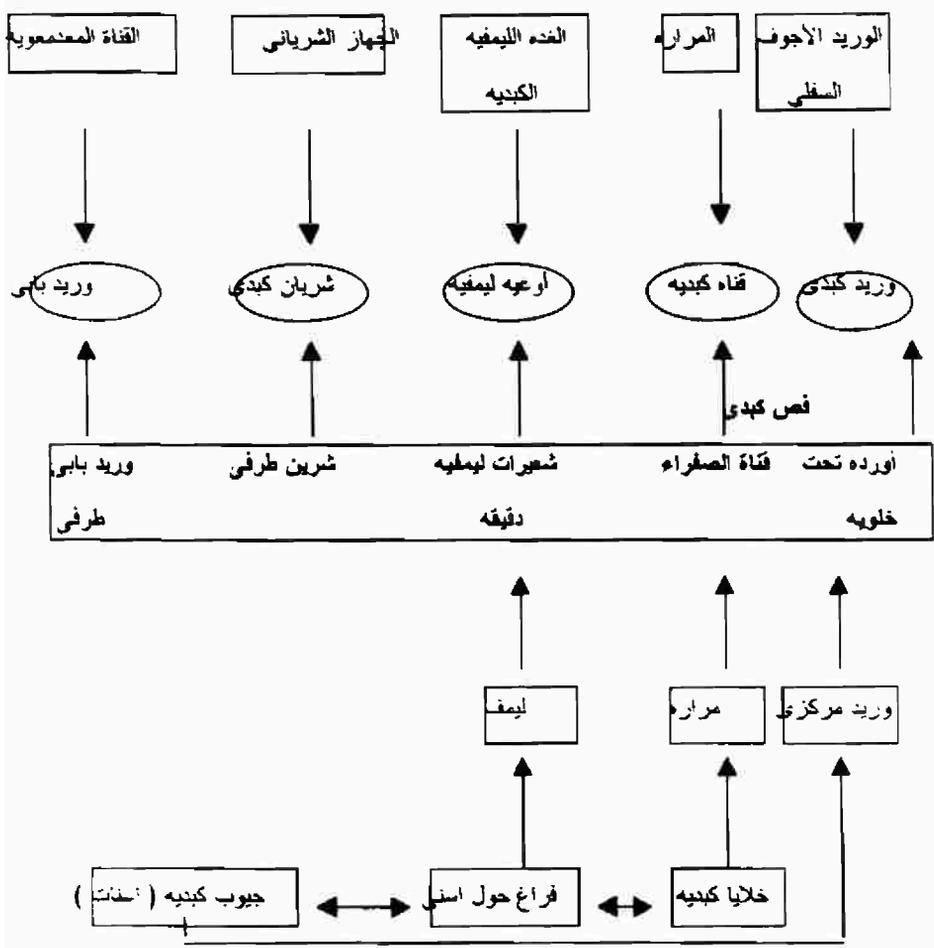
وتنتشر السوائل الغنية بالبروتين من هذه الفراغات الى الشعبات الليمفية فى الثالث البابى حيث يتدفق الليمف خلال الشبكة الليمفية المكثفة حول الشرايين والأوردة فى الكبد دائما الى الأوعية اللمفية الكبيرة وفى النهاية الى الكبسولة حيث تتحد الأوعية اللمفية فى الوريد البابى الكبدى .

٢-٢- ويصل الأمداد الأولى بالدم للكبد من الوريد البابى ، شكل رقم (٥-٥) والذى يجمع الدم الوريدي (venous blood) من الأمعاء فالكبد يتوسط بين قناة الأمعاء الدقيقة والدورة العامة فهو فى وضع مثالى ليلعب دوره فى تمثيل المواد الغذائية المأخوذة بالجسم والتمثيل الهدمى (Detconixation) للسموم الممتصة مع الغذاء .

وخلايا الكبد الايسليومية هي وحدة تركيب الكبد ومعدة لوظائف متعددة لهذا العضو كالتخزين و الافراز و التمثيل و الاخراج . ونواتج التمثيل المتكونة بالتمثيل الكبدي سواء للغذاء أو السموم الغريبة ربما تتفرد في الدورة الدموية أو تخرج في الصفراء (bile) ونواتج الفضلات الغير غذائية تتفرد من الكبد للدم وربما تزال من الدم وتفرز الصفراء.



شكل رقم (٣-٤) : شكل تخطيطي لأستئين متاخمين والأمداد الدموى



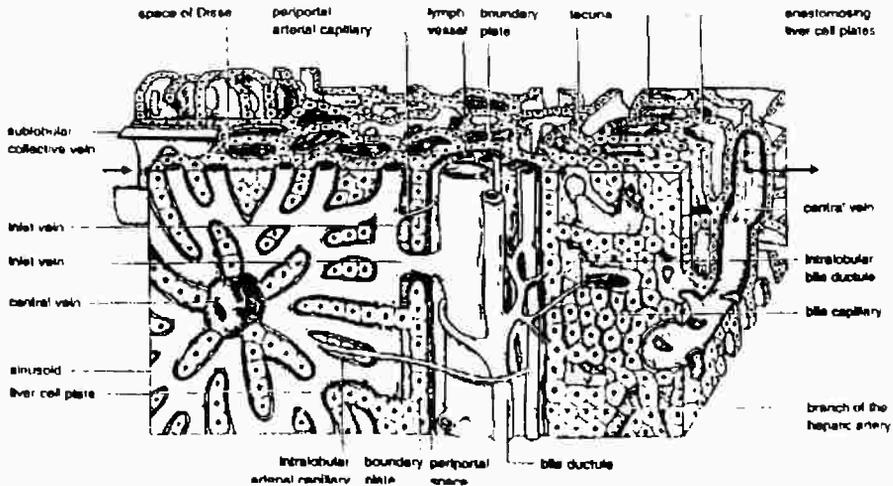
شكل رقم (٤-٤) : رسم تخطيطي يوضح الأمداد الدموي للكبد

والنتيجة النهائية ان الكبد يلعب دور ثانى للكلىة فى الإخراج وفى نفس الوقت فدوره أهم دور فى كل الاتسجة من حيث تكوين ممثلات للسموم الغريبة التى تخرج ، و طالما أن الإخراج الكبدى يعتبر أقل وضوحا عن الإخراج الكلوى واكثر صعوبة فى قياس مداه وهو ما أدى لأهماله حتى النصف الآخر من القرن العشرين .

٢-٣- جدر الجيوب الدموية (Sinusoidal walls) تعتبر منفذة بحرية للجسيمات الكبيرة ولكن عملية اخذ بعض الايونات من الدم ربما يمكن تسهيلها بواسطة نقل البروتينات ، والآلية التى بواسطتها تتركز السموم والمواد الغير أيونية (noionic) بالكبد لم ترل غير واضحة .

أما المواد الذائبة فربما تنقل من الخلايا الكبدية للمرارة أو للدم بعمليات نقل نشط وسلبى ولكن بالنسبة لأغلب جزئيات السموم والمواد الغريبة الليبوفيلية فهناك انتقال قليل قبل التمثيل للمركبات القطبية .

و تمثيل هذه المركبات غالبا ما يرتبط بنظام الأكدسة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO).



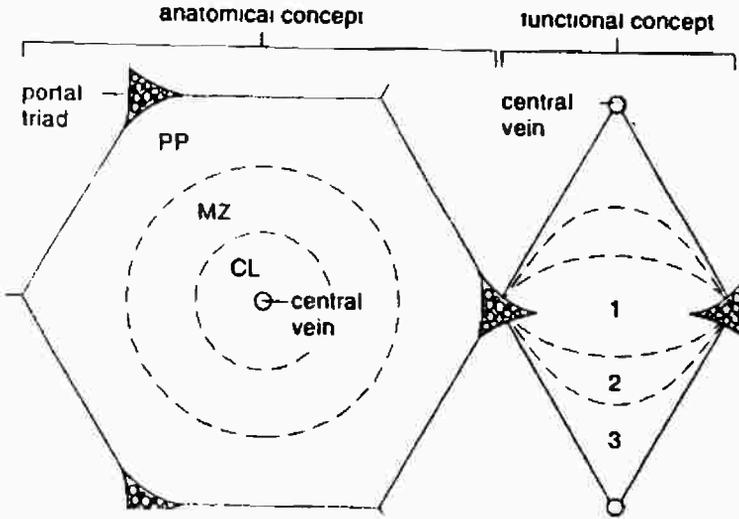
شكل رقم (٤-٥) : الأمداد الدموى للكبد

٣-العلاقة بين التركيب الكبدى والدورة الدموية الدقيقة :

٣-١- يوجد نوعان من الفصوص يمكن تمييزها مورفولوجيا كما سبق و هى :

- الفص الكبدى الكلاسيكى مع الوريد المركزى فى مركز الفص وفراغ وحاجز كيرنان والتي تعين حدود التركيب السداسى .
- الفص البابى (Portal lobule) والذي يكون مثلث مع الأوردة الثلاثة بمراكز الفصوص فى ركنها والمثلث الباقي فى المركز .

وبالإضافة لذلك فالتصور المورفولوجى الواضح للعالم الفسيولوجى رابابورت (Rappaport) أوضح التصور الديناميكي (الحركى) للدورة الدقيقة لأسنات الكبد حيث اوضح ثلاث مناطق دورية منفصلة لكل أسنة ، شكل رقم (٤-٦) :



شكل رقم (٤-٦) : قطاع عرضى لوحدة الكبد الوظيفية حيث الوحدة بالجهة اليمنى كما وصفها العالم الفسيولوجى (Rappaport)

حيث افترض تقليدا أن انسجة الفص الكبدى فى الوريد المركزى يتوسط الفص والأوردة البابية الثلاثة بالأركان تمثل وحدة الكبد الوظيفية

المورفولوجية والصفات الوظيفية للنسيج يعتقد أن حدودها تعين بواسطة دوائر وهمية حول الوريد المركزي وأن الموائمة المتخصصة للنسيج والمواد السامة تفقد بقوة صفاتها البيوكيميائية والمتوقعة كنتيجة للضرر الظاهر بهذا النظام المركزي .

وهذا ما دفع العالم الى دراسة الإمداد الدموي في الفصيص الكبدى حيث وجد أن الدم خلال الفص يرجع خارجا لمنشأة الأصلى بأكثر من واحد من مصادر أى من الثالث البابى بركن الفص ومن هنا طور أكثر الوظائف تعقيدا لجزئية برانشيما الكبد حيث أن برانشيمية الكبد ترتب في حلقات حول الأوعية الدموية المصدرة و تبدأ مع الوريد البابى كمحور طولى .

أما الحلقة (الطوق) الثانى فهو الأكبر ويحيط بالأول وعلى ذلك قسم الفص لثلاث مناطق ١ ، ٢ ، ٣ على اساس فيسيولوجى وهو الاختلاف فى تراكم الأوكسيجين والمواد الغذائية الممدودة بالدم لهذه المناطق : فالخلايا بالمنطقة (١) تكون فى الموقع الأكثر تفضيلا يليها الموقع (٢) فالموقع (٣) والذى يتلقى المواد الغذائية والأوكسجين ولكن بدرجة فقيرة نسبيا عن الأول.

ويحتوى موقع المنطقة (٣) على الوريد المركزى والذى سامة رابابورت بالوريد الكبد الطرفى والخلايا الكبدية بالمنطقة (١) أقرب للوعاء المورد أو المصدر مقارنة بالمنطقة (٣) والموجودة فى طرف الأسنان (MA) .

وتستقبل المنطقة (٣) الدم المحتوى فعلا على نواتج التبادل من المنطقة(١) و المنطقة (٢) حيث المنطقة (٢) هى مساحة أنتقالية بين المنطقة (١) و المنطقة (٣) حيث تتأثر المنطقة (٣) كثيرا بالدورة الدموية (فقر دم (Anoxmia ischemia)) حيث الأتوكسيا (anoxia) تعنى نقص الأوكسيجين فى الدم أما الاتوكسميا فتعنى عدم تأكسد الأوكسيجين فى الدم و الأسكيميا تعنى فقر دم موضعي ناشئ عن عقبات تعترض تدفقه أو احتقان (Congestion) أو اضطراب الغذائى .

٣-٢- أما بالنسبة لأحجام هذه المناطق الثلاث فتتغير باستمرار نتيجة النشاط الشريانى. و تصفى الشريانات محتوياتها فى الأسنان أو فى الوريد البابى

الطرفى مباشرة أو خلال وهذه الدورة الدقيقة تنظم بالشرينات خلال التبيسة العصبى والهروموني وأملاح الصفراء وتتأثر بالمواد الغريبة والسوموم التى تدخل الأسنان .

٣-٣-٣- وهناك فرق فى أمداد الأكسجين بين المساحة القبل بايبة و القبل وريدية فى منطقة الأسنان (MA) تعطي تدرج فى المناخ الدقيق لها والتى تجعل امكانية لنشاط بعض الأنزيمات وهنا يمكن تقسيم منطقة الأسنان (MA) (لثلاث مناطق هي :

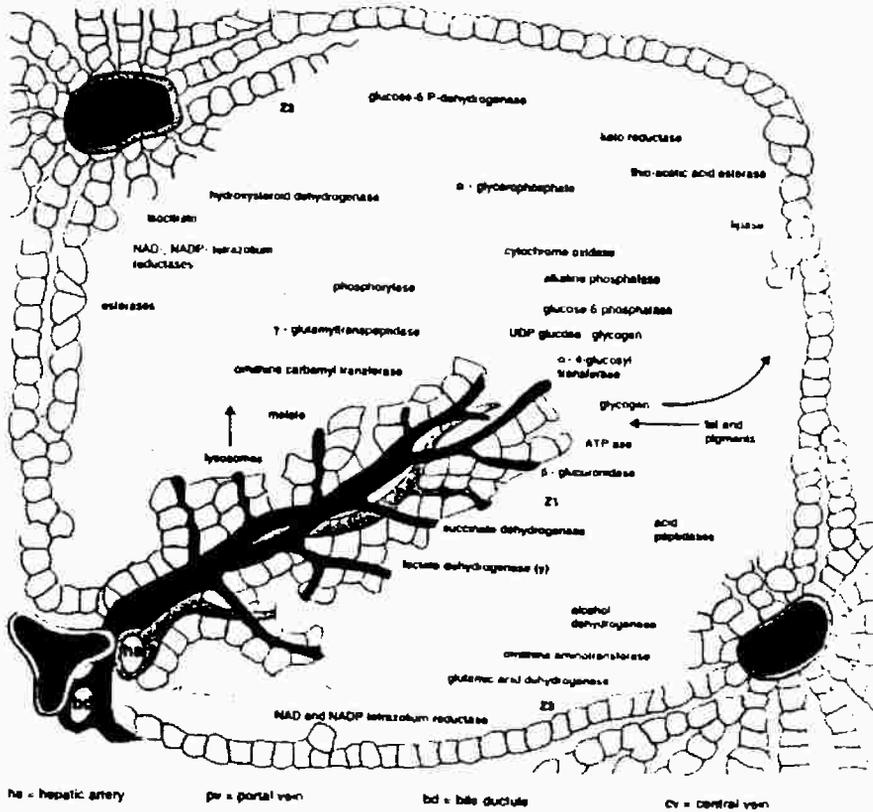
٣-٣-١- المنطقة ١ : وهى تتمركز قبل الجابية وخلاياها نشطة فى تخليق الجليكوجين وأقران المواد الغريبة و ألتقام الغذاء (pinocytosis) وتمثيل البروتينات و تكوين بلازما البروتين وافراز املاح الصفراء حيث تتعرض لأعلى أملاح الصفراء فى البلازما . ينتشر توزيع الشبكة الأندوبلازمية الخشنة (R E R) بها كثيرا كذلك الميتوكوندريا مع قلة الجليكوجين ولها نشاط أنزيمى عالى فى دورة حمض الستريك والسلسلة التنفسية .

٣-٣-٢- المنطقة ٢ : منطقة انتقالية بين المنطقة ١ ، ٣ ،

٣-٣-٣- المنطقة ٣ : تكمن قرب الوريد بمركز الفص تحتوى على أوسع قنيات الصفراء و كثير من الميتوكوندريا وأقل من الشبكة الإندوبلازمية الناعمة وتقوم بتخزين الجليكوجين ولها نشاط جليكولى وتكون الدهون والصبغات و تمثيل (أكسدة - أختزال) المواد الكيميائية حيث تحتاج أنزيمات الأكسدة للأكسجين والمرافق الأنزيمى نيكوتين اميد داى نيوكليوتيد المختزل بنوعية (NADH . NADPH) وتحتوى خلاياها على كمية وافرة من الشبكة الأندوبلازمية الناعمة (SER) مع نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO - سيتوكروم ب- ٥٠ :) و يسبب والفينوباربيتال تزايد الشبكة الإندوبلازمية الناعمة مع نقص فى السيتوكروم ب- ٤٥٠ .

كذلك فالتغيرات المورفولوجي المصحوبة بانتفاخ في الكبد وزيادة في حجم الخلايا الكبدية تأخذ مكانها الأول في الظهور بخلايا المنطقة (٣) ثم تنتشر للمنطقة (٢) والمواد التي تحت نظام السيروتوكروم ب- ٤٥٠ ربما تكثر تمثيل الكيماويات . أما المواد التي تثبط إعادة توليد المرافق الأنزيمي (NADPH) فانها بالتبعية تثبط التحول الحيوي كما أن هيدروكسلة التركيبات الأسترويدية والأحماض الدهنية طويلة السلسلة والأستيرات تعتمد على توسط الإنزيمات المعتمدة على NADPH .

وانهيار الأحماض الدهنية عادة يأخذ مكانها بعملية أكسدة في الوضع بيتا وتتوسطها الميتوكوندريا جدول رقم (٢-٤) و الشكل رقم (٤-٧) .



شكل رقم (٤-٧) : التوزيع الأنزيمي بمناطق أسنة الكبد

جدول رقم (٤-٢) : مواقع الأنزيمات في فص الكبد

الأنزيم	منطقة أكبر نشاط
الفوسفاتيز القلوي ،الكحول ديهيدروجينيز ، سيتوكروم اكسيديز جلوكوز-٦- فوسفاتيز ، لاكتات ديهيدروجينيز ،مالات ديهيدروجينيز ، سكسينيك ديهيدروجينيز	riportal
جلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجينيز ، جلوتامات ديهيدروجينيز	مركز الفص (centrilobular)

والاختلاف في السعة التمثيلية بينهما يعزى لحساسيتها المتخصصة تجاه المواد السامة والكفاءة الغذائية واضطرابات السدوره ومرض نقص الفيتامينات (auitaminases) .

و يعنى تقسيم الاسنه لمناطق دورانية دقيقه لها تركيزات اكسيجين مختلفه بأن تمركز الضرر الكبدى سوف يختلف بالميكانيكيه التى يستند عليها التأثيرات العكسيه للمواد فتظهر الاضطرار ميكروسكوبيا فى البدايه بالمنطقه (١) ثم فى المنطقه (٣) و اذا ما تأثرت المنطقه (٣) بأسنه أكثر من مثيلها بأسنه أخرى فإن الضرر قبل الوريدي (accentric) يتطور .

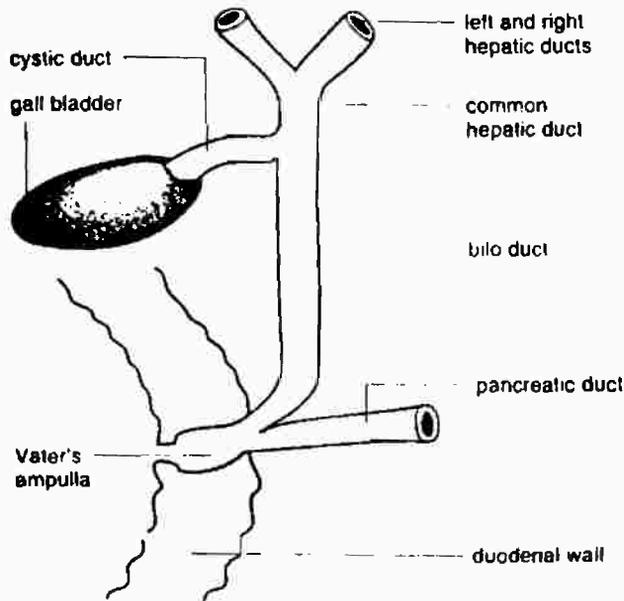
وتعتبر الميكروسومات الموجوده فى بالشبكة الاتدوبلازمية الناعمة بالكبد هى المكان الرئيسى للتحويلات الحيويه للمواد الكيماوية و العقاقير كوظيفه اساسية للكبد حيث يعتمد النظام على (NADPH) والاكسيجين خلال تفاعلات التمثيل .

٤- تخليق الصفراء (Bile) وأفرازها كأحدى وظائف الكبد :

٤-١- الصفراء محلول مائى معقد من المكونات العضوية و الغير عضوية فالمكونات الاولية للصفراء تشمل صبغات الصفراء (أساسا البيلروبين المرتبط) والاحماض الصفراوية وأملاحها والكوليسترول والفوسفولييدات

(ليسيتين ، Lecithins) والفوسفاتير القلوى . وتقوم الصفراء باستحلاب و اعادة امتصاص الليبيدات الغذائية .

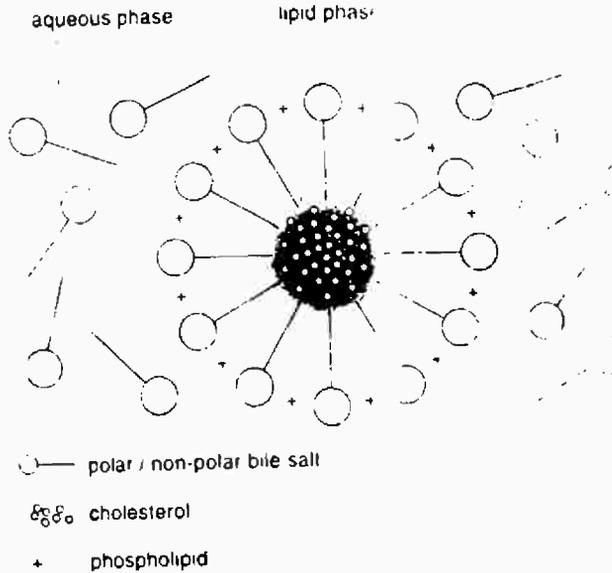
ويعد تكوين الصفراء أقل وضوحا عن تكوين البول . ويمكن افراز الصفراء بالخلايا الكبدية خلال قنوات الصفراء (Bile Canaliculi). ويعتقد أنها ناتج انتقال نشط لعدة مركبات متأينة وناتج انتقال سلبي لعدة مواد مذابة والماء عقب التركيز أو التدرج الكهروكيميائي ، وتصرف الصفراء في مجارى الصفراء وقنات وقناة الصفراء بينما تصفى الصفراء الموجودة بخارج الكبد بالقناة الصفراوية الكبيرة كما بالشكل رقم (٤-٨).



شكل رقم (٤-٨): مصافى الصفراء وكيس الصفراء

و الإفرازات النشطة للأنيونات و الكاتيونات تكون محكومة بالعديد من الميكانيكيات ولكن المركبات التي تفرز إفرازا نشطا غالبا ما تكون جزيئات ثنائية القطب (molecules amphipathic) و التي لها جزء قطبي وجزء غير قطبي في تركيب الجزيئي . وتتكون الأحماض المرارية من الكوليسترول حيث يحكم تكوينها بكمية أحماض الصفراء المعاد امتصاصها بالكبد خلال الدورة البابية الكبدية و تقوم بكتريا القولون بتحويلها لأحماض مرارية ثانوية بعملية ديهيدرية (Dehydration) . وفي الكبد ترتبط الأحماض المرارية مع الأحماض الأمينية (جليسين و تايورين) مكونة من أملاح الصفراء حيث ملح حمض الجليسين له أهمية كمية خاصة ويلاحظ أن البكتيريا قادرة من أخرى على تحويل أملاح الصفراء إلى أحماض صفراوية و أحماض أمينية .

و تفرز أملاح الصفراء بالقنبات بعمليات النقل النشط وتشترك أملاح الصفراء معها وتكون ميسيلات مع الكوليسترول و الفوسفوليبيدات ، شكل رقم (٩-٤) . والتغيرات في حجم الميسيلات تؤثر على النشاط الإسموزي للمكون المفرز النشط فيسمح للامداد بالماء إلى المرارة حتى يتحكم فيها .



شكل رقم (٩-٤) : تركيب الميسيلات المرارية

كذلك فالأحماض الصفراوية الاسترويدية ربما تؤثر على تدفق الصفراء بالتغيرات الوظيفية في غشاء القنوات وهنا تمتص أملاح الصفراء بالكبد (إعادة امتصاص) من دم الوريد البابي في مرحلة الأخيرة. وتؤثر أملاح الصفراء على نشاط أنزيم الليباز البنكرياس و تنبأ إفراز الأنزيمات البنكرياسية .

وبعد تخليق الأغشية الميكروسومية بالخلايا الكبدية فإن الدهون المرارية و الكوليستيرول و الفوسفوليبيدات تفرز بنظام النقل بالأبيبات الدقيقة إلى قنيات الصفراء.

والأحماض المرارية (Bile acids) هي جزيئات متאיئة ثنائية القطب داخلية المنشأ، و أقران جزيئات السموم المحبة للنواة (الليبوفيلية) تعد كامتلة لجزيئات ثنائية القطب لها أصل خارجي وقيمة معامل معدل التفكك (التآين pka) لأغلب هذه الأقرانات المفرزة بالصفراء وتكون في مدى ٣ - ٤ ولهذا فإن هذه الإقرانات تكون أكثر من ٩٩% متأيئة عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الفسيولوجي وهو ما يسهل الإنتقال النشط .

وكنتيجة لكلا الإفراز النشط والسلبى في الصفراء فإن محتويات الصفراء يمكن تقسيمها لمجموعات مختلفة فقد قسمها العالم Brauer إلى الأقسام التالية تبعاً لتركيز هذه المواد في المرارة مقابل الدم :

القسم (أ) : Class A : ويشمل المواد المذابة مثل الصوديوم (Na^+)

والبوتاسيوم (K^+) و الكلوريد (Cl^-) والجلوكوز ومن العناصر الثقيلة الملوثة الزئبق و الثاليوم و الكوبلت و السيزيوم حيث نسبتهم في الصفراء / دم قريبة من الوحدة و إفرازهم غالباً ما يكون سلبى فعلى سبيل المثال الزئبق لا يتركز في المرارة وعلية تكون المرارة هي المسار الرئيسى لإخراج مثل هذه المواد البطيئة الإخراج .

القسم (ب) : Class B : ويشمل المواد المذابة والتي معدل نسبتها فى الصفراء / الدم أكثر من ١٠ وتبلغ نسبة الصفراء / الدم أكثر

من ١,٠٠٠ مرة قدر الأحماض المرارية و الأملاح المرارية. ويشتمل هذا القسم على السموم المواد الغريبة المنتقلة نقلا نشطا مثل إقترانات المواد الغريبة كالسموم والأحماض المرارية و البيلروبين و سلفو برومو فيثالين ومن الملوثات البيئية الرصاص و الزرنيخ و المنجنيز.

القسم (ج) : Class C : ويشمل المواد المذابة والتي معدل نسبتها في الصفراء / الدم أقل من الوحدة وتشمل البروتينات والأنيولين والسكروز والفوسفات والكروم و الذهب والحديد والزنك .

حيث تلعب حجم الثقوب والتدرج في التركيز وإعادة الامتصاص الاختيارية دور يتراوح بين دور محدود لدور شديد (Conserve) في إفراز هذه المجموعة من المواد .

وإفراز الصفراء بخلايا الكبد لقنوات الصفراء ينساب خلال ثغرات دقيقة للقناة الصفراوية و التي بدورها تفرغ محتوياتها في القناة الكبدية فتحمل الصفراء إلى كيس الصفراء (Gall bladder) و التي تلعب دورها كمخزن لتخزينها حيث يتعاطى الكائن الطعام .

و هنا تسبب الإفرازات الهرمونية قيام الكيس المرارى بإفراز محتوياته في الاثني عشر خلال القناة العامة للصفراء حيث تسهل الأحماض المرارية امتصاص الليبيدات من الأمعاء الدقيقة (بعض الحيوانات كالغتران والحوث) (Whale) Dear ليس لها كيس صفراء وتتساب الصفراء بالاثني عشر كلما تكونت حيث يقوم الإفراز الهرموني بتبنيه الحويصلة لإفراز الصفراء خلال القناة الصفراوية للاثني عشر .

والجدول التالي رقم (٤-٣) يلخص النشاطات المختلفة لكل من القنوات و المجاري مع الأخذ في الاعتبار تكون الصفراء في قنوات وقنوات (Canaliculi) (ductules) :

جدول رقم (٤-٣) : تكوين المرارة في القنوات والمجاري

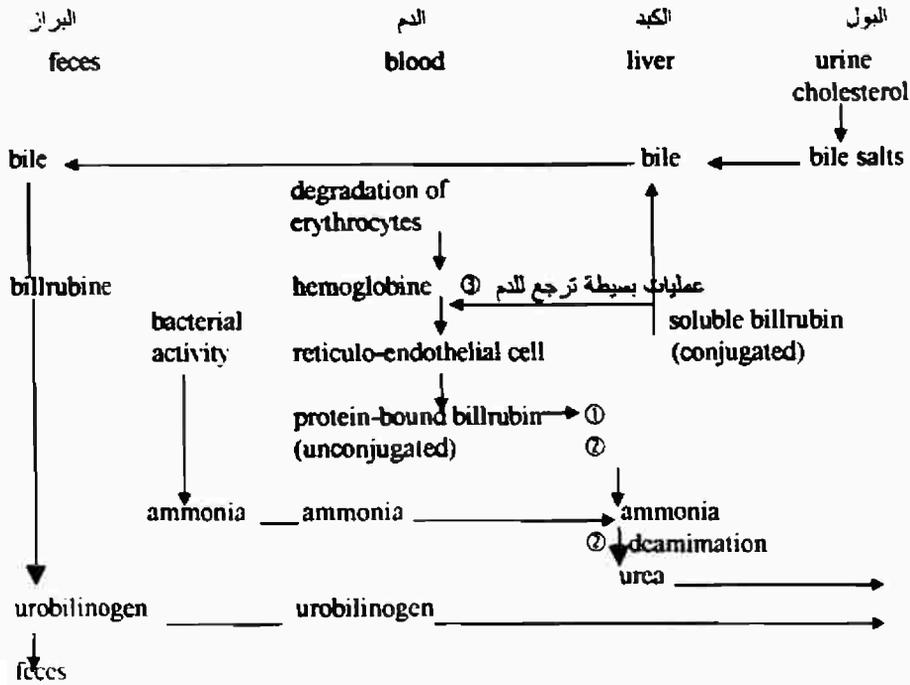
الموقع	النشاط	الآلية
القنوات Canaliculi	الإفراز النشط ١ - صبغات المرارة ٢ - أنيونات عضوية ٣ - أملاح مرارية ٤ - الماء	bile salt dependent bile salt dependent bile salt dependent bile-salt-independent-N ^o /k -ATP-ase
المجري ductules	٥ - الأيونات إعادة امتصاص الأيونات إفراز الماء	bile-salt-independent(N ^o /k -ATP-ase Secretin - mediated Secretin - mediated

٥- تخليق البيلروبين (Bilirubin Synthesis) كإحدى الوظائف الكبدية :

حيث يتكون البيلروبين من الهيموجلوبين المنفرد من كرات الدم الحمراء ومن الهيموبروتينات الأخرى مثل سيتوكرومات الكبد و الميوجلوبين ففي الكبار تتحول تقريبا ٦ جرام من الهيموجلوبين بالأكسدة الهدمية و تتكون يوميا ٣٠ ملليجرام من البيلروبين .

وإنتاج البيلروبين يأخذ مكانة في خلايا نظام الطلائية الشبكية خاصة في الطحال والكبد والبيلروبين الموجود في البلازما يكون مرتبط بالآليومين و الفا -١- جلوبيولين وينفصل البيلروبين عن بروتينات الدم بالقرب من غشاء أسنات الخلايا الكبدية و ينتقل بالبروتينات مثل اليجاندين (Ligandin) من غشاء الخلية إلى الطلائية الشبكية (ER) شكل رقم (٤-٩) .

والبيلروبين الغير مرتبط غير قطبي وذائب في الدهون وإرتباطه مع حمض الجلوكورونيك بأنزيم جليكيورونيل ترانس فيريز كنتيجة لكونه أصبح قطبيا وذائبا في الماء ولهذا يخرج في الصفراء.



شكل رقم (٤-٩) : رسم تخطيطي يوضح تكون البيلروبين وأخراجه في الصفراء

حيث يقوم الكبد بتخليق البيلروبين الذي يقترن بعد ذلك بأحدى المكونات الطبيعية ويفرز ضمن عصارة الصفراء مع الكوليسترول و أملاح الصفراء ، حيث يتم إزالة كرات الدم الحمراء العجوزة أو المصابة من مجرى الدم بابتلاعها بالخلايا البلعمية بالجهاز الإندوبلازمي الشبكي في الطحال و الكبد و نخاع العظم (وفي حالة نخاع العظم يتكون البيلروبين من هيموجلوبين ناقص النمو بخلايا غير ناضجة ويسمى البيلرمين المبكر . (Early labled Bilirubin) ثم يتحلل وينفرد منه الهيموجلوبين الذي يتأكسد الي ميثيموجلوبين (Methemoglobin) حيث تتحطم بعد ذلك سلسلة الجلوبين إلى أحماض أمينية و

يتأكسد الهيم (Fe^{3+}) الى بيلفيردين (Biliverdin) رباعى البيروول فى الشبكة الاندوبلازمية بواسطة أنزيم هيم اكسجيناز (Heme oxygenase) وهو سينوكروم ب ٤٥٠٠ المحتوى على الأنزيم ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase (MFO) حيث يكسر الرابطة فى حلقة الهيم عند مجموعة القاسميثان والتي تتأكسد الى أول أكسيد الكربون (CO) ثم يختزل البيلفيردين الى بيلروبين فى سيتوبلازم الخلية وفى وجود النيكوتين أميد داى فوسفات المختزل (NADPH) (ويلاحظ أن حوالى ٨٥% من البيلروبين (٣٠٠ ملج/يوم) تتكون من تحطم كرات الدم الحمراء فى الطحال و الباقي (١٥%) فى الكبد و نخاع العظمى .

وتقوم نوعية من الخلايا الكبدية بتجزئة الهيم :

أ- خلايا كوففير (Kupffer cells) : بالجهاز الاندوبلازمى الشبكي حيث تنتج البيلروبين من كرات الدم العجوز .

ب- خلايا برانشيمية الكبد (Paranchymal Hepato cytes) الموجودة بمجرى الدم .

وينتقل البيلروبين المتكون بالخلايا الاندوبلازمية الشبكية وبمواقع مختلفة الى الكبد مرتبط بزوال مصل الدم حتى يكون ذائب بالماء حيث ينقل كل جزئى ذلال جزئين بيلروبين وعند وصولها للغشاء الخلوى الكبدى يفصل الزلال عن البيلروبين (حيث يعتبر التركيز العالى للزلال مرض اليرقان فهو الجهاز الناقل فلا يشعر باجهاد) وبعد انفصال الزلال يدخل الخلية ويرتبط ببروتينات Y & Z - Proteins حيث البروتين (Z) هو الناقل للسيترول داخل الخلايا والناقل الرئيسى للجزئيات الكارهة للماء. وتظهر أهمية البروتينات فى امتصاص وتخزين البيلروبين .

و داخل الخلايا الكبدية يرتبط البيلروبين عند جزئين من حمض البروبيونيك بحامض الجليكورنيك فى وجود انزيم (Glucuronide transferase) الموجودة بأغشية الشبكة الاندوبلازمية حيث يفرز مقترن و بشكل نشط الى صفراء أما عند إنفراده مرتبطا فى صورة بيلروبين داى جليكورنيك (B. diglucuronide BDG) فيتحلل مائيا ويختزل البيلروبين الحر بمجموعة من البكتريا معطيا اليوروبلينوجين عديم اللون (Uraobilinogen) ثم ستيركوبلينوجين

(Stercobilinogen) حيث يعاد امتصاصه في جزئيات ويعود لمجرى الدورة الكبدية ويفرز منها بنسبة ١% في البول حيث اغلب صورة المرتبطة بالإتسنان هي داي جليكوبورونيك المرتبط والمتكون قرب غشاء الخلية ، أما الإهترانات مع الكبريتات والزيلوز والجلوكوز ايضا يأخذ مكانه وكما سبق يفرز البيلروبين المرتبط بقنيات الصفراء و قناة الصفراء للامعاء الدقيقة ووصوله الى بيكتريا القولون إلى يوروبلينوجين .

٦- الوظيفة الأيضية للكبد : Liver Metabolic Functions (مطبعة الازالة - (Elimination Function

حيث يقوم الكبد بتوفير الطاقة اللازمة للحفاظ على مستوى ثابت للجلوكوز بالدم بعملية تخزين كميات الجلوكوز الزائدة عن حاجة الجسم في صورة جليكوجين (نشا حيواني Glycogen) و جليسيريدات ثلاثية و تبلغ ٢٠% من كمية الجلوكوز المتعاطاه (أتسولين) حيث يستهلك ٢٥% منها في توفير الطاقة اللازمة للحفاظ على مستواه وذلك في خلايا العضلات والخلايا الدهنية أما باقى غالبية الجلوكوز (٥٥%) فيخزنها الكبد في صورة جليكوجين أو حولها لجليسيريدات ثلاثية تخزن بالنسيج الدهنى على صورة دهون منخفضة الكثافة (Very low Density Lipids :VLDL) في صورة جسيمات كايلومايكرون ثم تصل للكبد مرة أخرى بقايا الكايلومايكرون المحتوية على بقايا جليسيريدات ثلاثية فقط لتحليلها مائيا و تحويلها لأحماض دهنية وتصديرها للأنسجة الدهنية

وخلال فترات الجوع (Starvation) أو الصيام (Fasting) فيقوم الكبد بالمحافظة على مستوى ثابت للجلوكوز وذلك بتكسير الجليكوجين و ان لم يكفى يقوم بتخليق سكر الدم (جلوكوز) من الاحماض الامينية و الجليسيريدات الثلاثية أو حمض اللاكتيك المتولد في خلايا الدم الحمراء لسد بعض احتياجات الجسم من الطاقة (فالجهاز العصبى المركزى يحتاج ١٤٥ جم جلوكوز/ يوم و كرات الدم الحمراء تحتاج الى ٣٥ جم/ يوم) بينما محتوى الكبد من الجليكوجين لا يزيد عن ٧٠ جم تف ببعض احتياجاتهما و الباقي يتأتى من عمليات تخليق الجلوكوز . وتنتقل الاحماض الدهنية الغير مأسطرة - (Non esterified fatty acids : NEFA) في الدم .

و بإستمرار فترات الصيام لأكثر من ١٠ يوم يتكيف الجهاز العصبى المركزى لاستخدام الاجسام الكيتونية لانتاج الطاقة بينما لا تتمكن كرات الدم من تلك وتعتمد فقط على الجلوكوز كمصدر وحيد لطاقتها حيث يتوقف تمثيل الجلوكوز إلى لاكتيك يعاد تحويلة لجلوكوز بالكبد ليعاد لكرات الدم الحمراء فى حين الخلايا الاخرى لهل القدرة على تمثيل الاحماض الدهنية و الاجسام الكيتونية .

و بإستمرار فترات التجوع أو الصيام لفترات طويلة يحدث تخليق للجلوكوز و بنسبة < ٩٥% فى الكبد وتقوم الكلى بتصنيع ٤٠% من الجلوكوز بتحطيم الاحماض الامينية و انتاج الامونيا التى تطرح البول (حيث تقوم ايونات الامونيا بمعادلة ايونات الهيدروجين مما يؤدي لطرح كميات أخرى من ايونات الهيدروجين فتطرح اجسام كيتونية (Ketoacidosis). فى صورة معقدات اليكتروستاتيكية قطبية مع الاليومين و بعضها يؤخذ بالخلايا الكبدية و يرتبط فى الخلايا بنوعين مختلفه من البروتينات Z . Y .

فالبروتين ٧: غير متخصص تماما و مستواة يزيد عقب تعاطى الفينوباربيتال .

البروتين Z : أكثر تخصصا بعض الشئ و يوجد بتركيزات عالية عقب المعاملة بمادة Colifibrate وهى مادة خافضة لمحتوى الليبيد بالبلازما (Hypolipidemic Sub.) حيث تخفض من انتاج الليبيدات ذات الكفاءة المنخفضة جدا (VLDL) من الكبد و عليه يعلل محتوى البلازما من الكوليسترول و التراى جليسيريدات .

و بعض الاحماض الدهنية و الاسيتيل كوانزيم (i) تتأكسد فى الميتوكوندريا بالخلايا الكبدية و تتحول معظم الاحماض الدهنية الغير ماسترة إلى معقد ليبيدى مثل الفوسفوليبيدات - استرات الكوليستيرول - التراى جليسيريدات و الجليكوليبيدات و هذه النواتج تستعمل جزئيا لصناعة الخلية نفسها و للنمو الخلوى ولكن الجزء الاكبر يساهم الليوبروتينات و يخرج للدورة بالفراغ القيل اسنى (pcnsinsoidal) و الفوسفاتيدات مجموعة غير متجانسة و تحتوى على جزء قطبى (كولين - أو ايثانول أمين) و جزء غير مرتبط يحتوى على سلسلة الحمض الطويلة و توجد أساسا فى الغشاء .

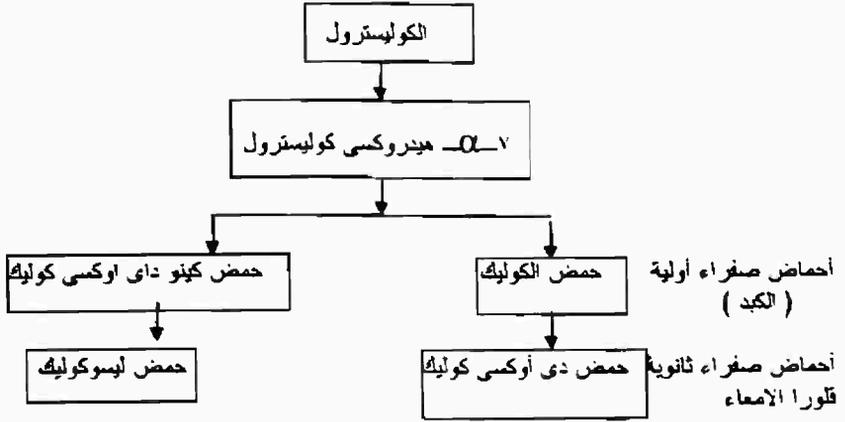
والكوليسترول كحول أستيريدي له صفات ليوفيلية وهو كمؤشر للاحماض المرارية والهرمونات الاسترويدية وهو بالخصوص فى الكبد و الامعاء و التى تخلق الكوليسترول فى الاجزاء الميكروسومية والكوليسترول السيستوسولى و الذى يخلق اساسا من الاسيات .

و التخليق فى الكبد بواسطة تعاطى الكوليسترول بكثرة أو أثناء الصيام ويوجد فى الاغشية والصفراء صورة استيرولات حرة بينما يوجد بالبلازما والكبد وغدة والجلد فى صورة ماسترة . حيث تستمر انزيمات الاسترة عملها فى البلازما مع ليسيتين كوليسترول اسيل تراتسفيريز و هو انزيم مخلق بالكبد

الكوليسترول المنتج بالكبد يؤستر مع احماض دهنية طويلة السلسلة حيث يتحول جزء منها لاحماض مرارية و تفرز فى المرارة ، شكل رقم (١٠-٤) .

أما الجليسيريدات الثلاثية والمبنية من جزئيات الجليسرول ذات مجاميع الهيدروكسيل والمأسترة بانزيم (Triglyceride Synthetase) لمدى واسع من الاحماض الدهنية ففى الخلية تتحلل الجليسيريدات الثلاثية بانزيم الليبيز .

وأكثر من ذلك فالجليسيريدات الثلاثية تتكون من مصدر للطاقة بتكوين استيل كوانزيم (أ) . والكوليسترول و الفوسفولييدات و الجليسيريدات الثلاثية كلها مواد لا تنوب فى الماء و نتيجة لذلك لا توجد فى البلازما فى صورتها الحرة ، و إنتقالهم يتم بالليوبروتينات . فالصفات الفيزيوكيميائية لليوبروتينات تتحدد جزئيا بتركيبها الدهنى والتغيرات فى محتواها البروتينى ومجموعة واحدة من الليوبروتينات وهى الليوبروتينات عالية الكثافة (HDL) تهاجر مع الفا -١- جلوبيولين فى مجال كهربي بينما المجموعة الاخرى وهى الليوبروتينات منخفضة الكثافة (LDL) و التى تهاجر مع بيتا - جلوبيولين والمجموعة التالية تتكون من الليوبروتينات العالية الانخفاض فى الكثافة (VLDL) والمجموعة الرابعة و هى الكيلوميكرونات (Chylomicrons) .



شكل رقم (٤-١٠): تحول الكوليسترول لأحماض الصفراء .

التحولات الحيوية كوظيفة كبدية (Liver Biotransformatoin) :

وهي وظائف يقوم بها الكبد في صورة تفاعلات لتحويل و اشتقاق (Derivatization) العديد من المركبات الكيميائية العضوية التي تدخل الجسم (غذاء - أدوية - ملوثات) بغرض تسهيل اخراجها و طرحها من الجسم و تحدث هذه التفاعلات التحولية على الشبكة الاندوبلازمية في خطوتين :

١- في صورة تفاعلات أولية (Primary reactions) :

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase I) حيث يتحول المركب السام الغريب من خلال تفاعلات أكسدة أو اختزال أو تحليل مائى أو تشابه الى ممثلات هذه المركبات في صورة كيميائية محتوية على روابط هيدروكسيل أو كربوكسيل أو أمين أو سلفهيدريل .

٢- فى صورة تفاعلات ثانوية (Secondary reactions):

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase II) ويطلق عليها تفاعلات الاقتران (Conjugation reactions) حيث يقترن بنواتج التفاعلات الأولية بأحدى المكونات بالجسم المحبة للماء فتصبح أكثر ذوبانا ويسهل اخراجها. وسيأتى شرحها لاحقا بإسهاب .

والتمثيل الهدمى (Degradative Metabolism) حيث يتمثل العديد من السموم الليبوفيلية (الكرامات والفوسفات والفئات والفينوكسيات والميكوتوكسينات و (Plasticizers) قبل اخراجها وتتهار لنواتج فى صورة جزيئات صغيرة أكثر قطبية ربما تفرز أو تخرج مباشرة حيث تكون أكثر استعداد للاخراج عن المركب الاصلى ومعدل اخراجها يكون انعكاس لمعدل تمثيلها وعموما لصغر حجم جزيئاتها تخرج بالبول وقليل منها بالصفراء والمتطايرة منها تخرج مع هواء الزفير (Expiration)

أما التمثيل التأكسدى (Oxidative metabolism) : فغالبا ما يكون ببعض لجزيئات السامة كالهيدروكربونات الحلقية و عديدة الحلقات مادة للانهيار التمثيلى فالسموم الحلقية تمثل لجزيئات أكثر قطبية بعملية أكسدة تضيف مجاميع هيدروكسيل الحلقة.

ويعد نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) أهم العوامل المؤكسدة للسموم بالكبد ونواتج هذه التفاعلات الانزيمية ربما تكون قطبية بدرجة كافية لتخرج بمعدلات اقل مما قبل اقترانها بالمجاميع الاكثر قطبية مثل حمض الجليكورونيك ولكن كثيرا ما تكون السموم الهيدروكسيلية كمقترنات وعندما تخرج كافرازات فى الصفراء ربما تتحلل فى الأمعاء قبل اخراجها بالبراز (حيث أن الاقترانات غالبا ما تخرج بالبول) .

أما جزيئات السموم الفقيرة التمثيل فان عملية الهلجنة (Halogenation) تعد طريقة بسيطة جدا لتثبيت كلا من الاتيهار الفسيولوجى و الحيوى للهيدروكربونات الحلقية وعديدة الحلقات وفى نفس الوقت تزداد الليبوفيلية والوزن الجزيئى وتخفض درجة التطاير وهو ما أدى لوجودها بكثرة فى البيئة لمعدل ثباتها العالى وميلها العالى للتخزين بالانسجة الدهنية والكبد تبعا لدرجة

هيدروفيليتها كما أن بعض هذه المركبات خاصة المبيدات مثل دنت و الديلدرين و الميركس و الكيبتون و البنزين عديد الهالوجين و البيفينولات و النفثالينات حيث ذرات الهالوجين بمواضع نموذجية تمنع تمثيلها كذلك مع المركبات عديدة الكلور أو البروم أو البيفينولات التي لا تفرز أو تخرج تخزن بالانسجة الدهنية .

أما جزئيات السموم و الملوثات البيئية الفقيرة جدا في تمثيلها فتخزن بتركيزات عالية بالكبد و الأنسجة الرخوة (Lean tissues) وتخرج مع البراز لآثرانها السلبي مع الصفراء و المكونات المعوية وقد توجد آثار قليلة منها في البول .

٧-الدورة البابية (Enterohaptic circulation):

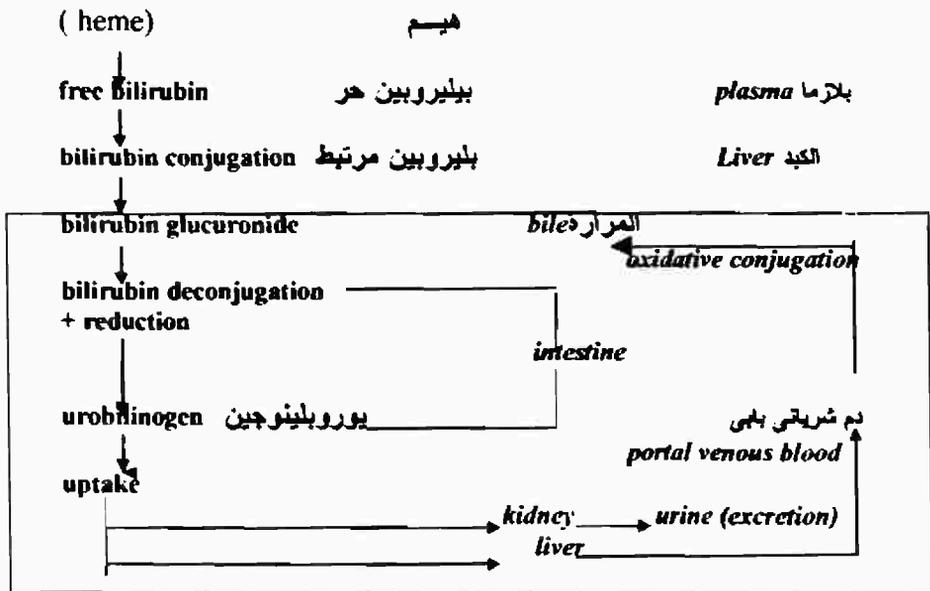
ربما تظهر المركبات الليبوفيلية في الصفراء و بتركيزات منخفضة قبل التمثيل (Metabolism) وكما يتوقع فإن المركب و الممتص من الامعاء الدقيقة بعد هضمه فيمكن اعاده امتصاصه من الامعاء إذا أفرز في المرارة قبل أي تغيير في تركيبه الجزيني .

و بالإضافة للإقترانات المفترزة في المرارة ربما تتحلل بالكائنات الحية الدقيقة في الامعاء الدقيقة (Microflora) و الجزء الأجليكوني (Aglycone) ربما يعاد امتصاصه فمعظم المواد المعاد امتصاصها من الامعاء تعود للكبد خلال الدورة البابية (Circulation Portal) ، و طالما أن جزء من الصفراء اعيد امتصاصه من الأمعاء ورجع للكبد ، فإننا نقول ان عندنا دورة (Enterohaptic circulation) الهرمونات فجزئيات الأحماض المرارية تمر على الأقل بعشر دورات (Ent. H.C) قبل أخراجها في البراز ، فعندما تمسك أو تلتقط هذه المواد الغريبة و السموم في هذه الدورة فإن نصف حياتها البيولوجية وتأثيرها على الكبد ربما يزداد معنوية .

١- الدورة الكبدية البابية في الحالة العادية :

تتلامس أملاح الصفراء (من المرارة) في الأمعاء الدقيقة مع الكوليسترول و الفوسفوليبيدات في صورة سبيلات و في اللقائفي (ileum) و القولون الغريب (Proximal) فانها تنهار بالبكتيريا و تمتص بالدم البابي و تمتص الخلايا الكبدية أحماض المرارة المتكونة و تربطهم لتكوين أملاح أخرى . ثم يفرز مرة أخرى في صورة ميسيلية بالمرارة. و تدخل أملاح الصفراء هذه الدورة الكبدية البابية الدموية ٢-٥ مرات/يوم .

والبيلروبين المرتبط يمرر خلال القناة المعوية وهنا يتحول بالبكتيريا الى يوروبلينوجين اعلتها بتهدم بالبكتيريا و يفرز في البراز معطيا له لفة الطبيعية. حيث ١٠ - ١٥% من اليوروبلينوجين المعوي يعاد امتصاصه من اللقائفي و القولون إلى الدورة البابية و أغلبه يأخذ بخلايا الكبد ثم مرة أخرى يفرز في المرارة كيبيلروبين وهذا يشمل الدورة البابية الكبدية للبيلروبين ، شكل رقم (٤-١١) .



شكل رقم (٤-١١) : للدورة الكبدية البابية للبيلروبين :

و حوالى ٢٠ % من اليوروبلينيوجين المعاد امتصاصه يظهر فى الدورة العادية ويفرز بالبول.

وتتمكن الخلايا الكبدية من إفراز المركبات الغريبة كالسموم خلال الصفراء والمواد الليبوفيلية تدخل المرارة من خلال الانتشار السلبى فى حين المركبات الغريبة كالسموم و الملوثات القطبية تنتقل أساسا بعملية النقل بالمواد الحاملة الوسيطة (carrier - mediated) و التى تحتاج لطاقة .

و تفرز الجزيئات الذائبة فى الدهون و الموجودة فى الطور المائى للبلازما أساسا خلال الكلية و بنسبة قليلة فى المرارة .

والمركبات الغريبة القطبية كالسموم أو الملوثات أو العقاقير و كذلك المواد داخلية المنشأ والممثلات ذات الكتلة الجزيئية بين ٣٠٠ - ١٠٠٠ عادة ما تفرز بكميات كبيرة فى المرارة .

وبعض المركبات السامة و السموم البيئية تفرز عقب اقترانها بحمض الجليكوروبونيك بانزيمات جليكيورونيل ترانسفيريز الميكروسومالية . فالجليكيورونيدات أكثر ذوبانا فى الماء ومعتمدة فى اعادة امتصاصها بالأمعاء و عقب تحللها مائيا بانزيم بيتا-جليكيورونيديز البكتيرى فان المواد الاكثربليوفيلية تعود مرة أخرى و يعاد امتصاصها بالانتشار السلبى خلال مخاطية الامعاء اللييدية إلى الوريد الدموى البابى أو تفرز فى البراز .

وتحدث اعادة الامتصاص للمركبات و المواد الغريبة التى دارت مع الدورة البابية الكبدية .

و تعتمد أهمية هذه الدورة على كمية المواد المفروزة للصفراء ، فإذا كان الإفراز كافي بالصفراء و اعادة الامتصاص مؤثرة فإن تأثير جرعة من مركب أو عقار معين يمتد كما فى حالة مركب ديجتوكسين بالإنسان .

و ربما ينتج أيضا فى بعض الحالات زيادة ثانية فى مستوى البلازما لبعض المواد فى المركبات ذات الكتلة الجزيئية أقل من ٣٠٠ فإنه يلاحظ

أفراز تتوسطه الصفراء لأنواع مختلفة و إعادة الامتصاص للمواد ذات الصفات الكوليفيليك (Colephilic) يأخذ مكانها فى القنوات الكبيرة الصفراوية . و مثل هذا الامتصاص ربما يعتبر زيادة اذا ماأثفت مخاطية الحويصلة المرارية.

وغالبا ما لعب الأحماض الصفراوية دور هام فى الانتقال الكبدى المرارى للمواد الغريبة والسموم فأفرازها يعتمد على أحماض المرارة و إذا كانت الاحماض غير كافية لأنبوبية قناة المرارة المشتركة (Cannulation of Common bile duct) لأفراز المرارة وهنا فان هذه المواد التى تعتمد فى إفرازها على الاحماض المرارية ربما (ديجتوكسين) .

٢- الدورة الكبدية البابية تحت تأثير المواد الغريبة :

يمكن أن يؤثر تعاطى المواد الغريبة كالمواد الكيماوية و السموم على الدورة الكبدية البابية من خلال الانتقال الكبدى المرارى (Hepatobiliary transport) أو إعادة الامتصاص المعوى (Intestinal reabsosion) . فالمواد التى تحت الانزيمات الميكروسومالية بالخلايا الكبدية يمكن أسراع أو خفض إفرازها المرارى للمواد الذاتية فى الصفراء .

فعلى سبيل المثال الفينوباربيتال و بنزو (α) بيرين ، الأسيبرولاكتون (Spirolacton) وكيماويات أخرى يمكنها بأن تزيد معدل الإفراز و هى قادرة أن تعمل ذلك بزيادة التحول الحوى كما فى حالة البيلروبين داي ايثيل اسيتيل بسترول (Diethyl stilbestrol) و الديجتوكسين (Digitoxine) و الأندوميثاسين (Indo-methacin)

فبعد المعاملة المسبقة بالفينوباربيتال فإن السلفو برومو بنزين يفرز بسرعة بسبب زيادة الأقتزان بالجليوثاثيون و سعة الإفراز يمكن ايضا أن تزيد بأسراع النقل الكبدى المرارى وهو ما تم شرحه للعديد من المواد الذاتية فى المرارة (Bile - Soluble - Subs.) و التى تشمل الايوسين (Eosin) و الداى بروموسلفيثالين (Dibromo sulfthaline) و التى لاتمثل .

والمحتثات الأخرى مثل الهيدروكربونات المعكوسة و التي تشمل البيفبولات المعكوسة تخمد الإفراز المرارى للمواد الغريبة بتداخلها مع امداد الطاقة للخلايا الكبدية. و الأحماد ربما أيضا يكون سببه تثبيط التحول الحيوى أو بواسطة تعاطى المواد المخدرة مثل داي إيثل أثير.

و تؤثر الدورة البابية الكبدية على التوزيع والتحول الحيوى و الأزالة للمواد الكيمائية المتاحة لها فاذا ما دخلت هذه الكيماويات أو المواد السامة الدورة البابية الكبدية فهنا تدخل للدورة الدموية الجهازية وبالتالي تطول فترة نصف حياتها (t₀₅) كالديجتوكسين و ميثيل الزئبق .

كذلك تتمكن أيضا الدورة البابية الكبدية من ازالة بعض المواد قبل الجهازية (pre systemically) و لهذا لا تصبح متاحة لجهازيا على الاطلاق. وعندما توجد هذه المواد بتركيزات عالية فى البلازما تجد طريقها لأعضاء أخرى بالمرور (بالتقويت) من الدورة البابية الكبدية وهذا يفسر كيفما بعض المواد تؤخذ مع الغذاء فى الحيوانات الحاملة (Pregnant) وربما تصل الى كبد الاطفال (Liver fetal) وخاصة فى الأمعاء .

ويمكن للدورة الكبدية أن تعزز تأثير النشاط البيولوجى للمواد النشطة فى الدورة فالبنسلين على سبيل المثال يفرز فى الصفراء على صورته النشطة و هو ما يزيد فاعليته فى معاملة التهاب القولون (Cholangitis) .

فالتركيزات العاليه من المواد الغريبه فى الدوره البابيه ربما أيضا تزيد من خطورة التأثيرات السامه ، فعلى سبيل المثال الهيدروكربونات الأروماتيه عديدة الحلقات ربما تؤدى لأورام فى الكبد (L. tumors) ، فالبرومو بنزين يؤدى لتكزز بالكبد و حمض الليثوكوليك (Lithocholic) يؤدى لتلف كبير و تدهن كبدى ثم احتباس للصفراء .

والتأثيرات السامة لهذه المواد الكيمائية و التي تأثيراتها تكون خارج الدورة البابية يكون أخذها ضعيف من الدورة الدموية العامة إلى الدورة البابية مثل داي إيثل ستيل بسترول (DES : Diethyl stilbestrol) . أو فاعليتها تدعم و تقوى ما اذا كان العكس يحدث : الرجوع من الدورة البابية الكبدية الى الدورة

الجهازية العامة وفي هذا المسار تكون الدورة البابية الكبدية هامة لفاعلية المواد المانعة للخلفه (Countra ceptives) و الديجتوكسين .

وبالدورة البابية الكبدية فان الجليكوسيدات تعود الى الدورة الجهازية العامة للمكان الذي تعطى فيه زيادة في التأثيرات الكلية السامة (Cardiotoxic effect) اذا كانت موجودة في البلازما بتركيزات عالية .

٨- أجهزة الكبد الناقلة لأقراض الصفراء العضوية :

أ- جهاز نقل الأحماض العضوية كوظيفة أساسية للكبد: و التي تم دراستها و اختبارها بالحقن الوريدي بمادة سلفو بروموفثالين (Sulfobromo phthaline: SBP) أو أخضر الأندوسيانين (Indocyanine green : ICG) حيث بعد ٣٠ دقيقة تؤخذ عينة من البلازما لتقدير أى منها بعد حقنه حيث لا يوجد لها اثر لأقراضها بالصفراء وهنا يكون الكبد قد قام بوظيفة كما ينبغي .

ب- جهاز نقل المواد المتعادلة و أخراجها : فنجد أن ٥٠% من المركبات العضوية الطبيعية تفرز بالصفراء خلال ساعتين بهذا النظام .

ج- جهاز تنظيمي لنقل و افراز المعادن للصفراء : فالرصاص مثلا يفرز للصفراء حينما تكون تركيزه بالصفراء للبلازما ١٠٠ و يلاحظ أن المركبات ذات الوزن الجزيئي الصغير يكون افرازها بالصفراء أقل ما يمكن و العكس بالمركبات ذات الأوزان الجزيئية الكبيرة فان أقل تركيز منها يمكن تقديره بالصفراء ، فيروتين سي٦وبلازم الكبد (Ligandine & protein) له قابلية عالية لعديد من الاحماض العضوية وهو هام لنقل الايونات العضوية فيرتبط هذا البروتين بمركبات الأزو المسرطنة أو الكورتيكوستيرويد (Cortico steroid) في حين يرتبط الكادميوم ببروتين الميتالوثيونين (Metalothionine) بالكبد و الكلية .

ويلاحظ أن نظام الاخراج الكبدى غير كامل التكوين بحديثى الولادة والذي له أثره الفعال فى زيادة حساسيتهم عن البالغين لبعض السموم ، فمركب بيوبام (Puabam) يبلغ سميته ٤٠ مرة بحديثى الولادة عن البالغين لعدم مقدرة الكبد على ازالتهما من البلازما فالزيادة فى الأخراج تساعد على خفض السمية

للعديد من السموم و ربما يعزى ذلك لعدم نمو اليات تكوين الانزيمات
الميكروسومية و تطور ميكانيكة الاخراج .

كما يلاحظ أن المواد المحفزة للانزيمات الميكروسومية تزيد من إنتاج
الصفراء مما يقلل بدوره من سمية العديد من المركبات السامة مثل
الجليكوزيدات القلبية (Cardiac glycosided) السامة للقلب كذلك مركبات الزنبق
و من أمثلة هذه المواد المحفزة : ٣، ٤ بينوبيرين (4,3-Penopyrine) و
مركب ٣- ميثيل كولا نثرين (3- methyl Colanthrene) و الاسيبرونولاكتون
(Spironolacton) و مركب بريجنون-١٦-كاربونتريل-16- (Pregnenon-
carbonitrilc)

فألية الأسترويدات المحفزة (اى مركب: Spironolactone) ترجع لزيادة
الإفراز المرارى علاوة على أن تمثل الاسترويد بالجسم الى ثيوخلات ،
وكانريون (Canreone) حيث ترتبط الثيوخلات بالزنبق فتقلل تركيزه الكلى
بالجسم فيجنيه من التسمم.