

## الباب الخامس

تقسيم السموم و الملوثات البيئية

تبعاً

لمكان إصابتها للكبد



برغم وظائف الكبد الايضية والإفرازية إلا أنه ضعيف للغاية للمواد المؤذية له (harmful) وهذه حقيقة بالخاص مع الخلايا البرانشيمية العالية التكشف (highly differentiation) والتي تسمح للعضو بانجاز وظائفه المتخصصة .

وتتضارب الوظائف الكبدية فاذا ما حدث تتداخل مع عمليات التمثيل بالخلايا الكبدية أو افراز الصفراء عقب التعرض الحاد أو المزمن للسموم الكبدية تكون النتيجة اضرار حادة كالسمية الخلوية (Cyto toxic) أو الاحتباس المرارى (chole static) أو اضرار مزمنة مثل الالتهاب الكبدى المزمن و موت موضعى (تتكزز) تحت حاد بالكبد او يتدهن (steatosis) أو تقسفر الدهون (phospholipidosis) أو التليف (cirrhosis) ، أوأذى بالاعوية الكبدية (hepats vascular lesions) أو أورام (Tumors) أوأضرار ورمية محببة (granulomatous lesions) .

## الفصل الأول

١- كيمويات تسبب تغيرات بالخلايا الكبدية :

١-١- موت خلايا الكبد

١-١-١- تلف الميتوكوندريا

١-١-٢- تلف الليسوسوم

١-١-٣- تثبيط تخليق البروميد

١-١-٤- الارتباط مع الجزئيات الكبدية

١-٢- تراكم الدهون

١-٢-١- تخليق وافراز الجليسيريدات الثلاثية

١-٢-٢- اضطراب الوظيفة الكبدية :

١-٢-٢-١- زيادة تخليق الاحماض الدهنية

١-٢-٢-٢- خفض أكسدة الاحماض الدهنية

١-٢-٢-٣- نقص انتاج الليبوبروتينات

١-٢-٢-٤- التداخل مع الاكسدة الميتوكوندرية للاحماض الدهنية .

١-٢-٢-٥- تثبيط تخليق البروتين

١-٢-٢-٦- التداخل مع الميثونين والكولين

١-٢-٢-٧- اتحاد عدة عوامل

١-٢-٢-٨- التداخل مع تخليق البروتين

## كيمويات تسبب تغيرات في الخلايا الكبدية

١-١- ومن الاهمية بمكان الاخذ في الاعتبار في هذا الصدد صعوبة تقسيم المواد الغريبة السامة كبديا تبعا للآليات الخاصة بتأثيراتها السامة ، فالمعلومات ليست كافية لكل آلية. والجدول التالي يوضح المواد الغريبة والعقاقير السامة وتأثيراتها الكبدية .

جدول رقم (١-٥) : أمثلة لبعض المواد الكيميائية التي تحت علات القسم الكبدى :

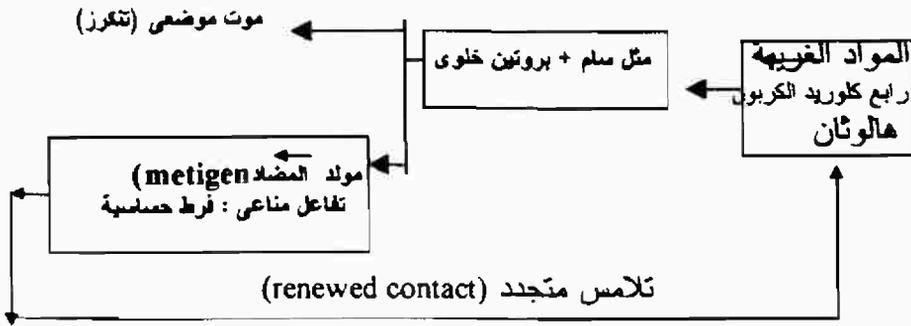
المواد المحثة	العلة (الاضطراب)
أيسو نيزايد (isaniazid) ، ريفاميسين (rifampicin) ميثيل دوبا - ميثوتركسات - سيكلوسبورين (أ)	التهاب كبدى حاد (acute hepatitis)
أسيتامينوفين - هالوثان	التهاب كبدى شديد
تتراسيكلين - ميثوتركسان	التدهن الكبدى (steatosis)
هرمونات جسنية (استيروجين) اندروجين (androgens) بروجيسترون (progesterone) - كلوروبرومازين (chloropromazine) - توليبوتاميد (tolbutamide)	احتباس الصفراء (cholestasis)
أوكسى فينيساتين (oxyphenisatin)	التهاب كبدى مزمن (chronic hepatitis)
استرويدات مثبطات التبويض (ovulation inhibitors) الكالويدات البيروليزدين (pyrrolizidin alkaloids)	تليف كبدى

٢-١- وعموماً فالكيماويات المؤدية لأصابة الخلية بصفة عامة تظهر هذه الحالات المتعاقبة التالية :

امتصاص وتحول حيوي للمركب الاصلى الاولى حيث يتحول لمثلاث بسيطة كما فى ايونات النترينيم والكاربين فترتبط تساهميا مع الجزئيات الكبيرة كالبروتينات والاحماض النووية والعوامل المساعدة واللييدات والسكريات العديدة ومن هنا تتداخل مع وظائف الخلية. ويساهم فى هذه التحولات الحيوية نظام السيتوكروم ب٤٥٠- مونواكسجينيز وعملية الحث الحيوي بمعاملة سابقة بالفينوباربيتال أو ٣- ميثيل كولانترين.

٣-١- أما من حيث التأثيرات المباشرة والغير مباشرة للكيماويات والمواد الغريبة المسببة لاصابة الكبد. فالتسمم الكبدى المباشر فالمؤدى لإزاء أولى ناتج عن الاضطراب فى تمثيل الخلية بالمواد الفوسفورية أو حمض التلنيك . أما التسمم الكبدى الغير مباشر والذي يظهر تأثيرات متداخلة مع تمثيل الخلية وفى النهاية يؤثر على فقد الخلية . مثل احتباس (ركود) الصفراء والناتج عن المواد الاسترويدية المانعة للحمل (Contraceptive) وحمض الليثوكوليك .

١-٤- و بالإضافة الى التسمم الكبدى الداخلى (Intrinsic hepatotoxins) فهناك ايضا مواد تظهر تأثيرات تسمم الكبدى بألية مناعية immunological ( mechanism ) فالمواد نفسها أو أحد ممثلاتها يتفاعل مع مكونات الخلية الكبدية . الشكل التالى رقم (٥-١) يشرح الاختلاف فى الميكانيكية بين التسمم الكبدى المباشر والتسمم الكبدى والذي تأثيراته ناتجة من التداخل مع النظام المناعى .



شكل رقم (٥-١): السمية الكبدية المباشرة والوسيطات المناعية

١-٤-١- الألية البيوكيميائية (Biochemical mechanism): وفيها تتحول المركبات الثابتة بالأنزيمات الميكروسومية إلى مواد مؤلثة (alkylating) أو أريلية (arylating) أو مأسئة (acetylating) وترتبط مع الجزيئات الكبيرة الأساسية وهنا تسبب موت موضعي (تتكزز) كارتباط الممثلة السامة على سبيل المثال بالجلوثاثيون كما في حالة الأستامينوفين ولهذا فعدم وجود جلوثاثيون كافي لازالة سمية الممثلة (detoxifying) يقود لتسمم الكبد وخطورة الموت موضعي يزداد بالمعاملة المسبقة بالمواد المحدة للأنزيم مثل الفيتوباربيتال وتخفض بالأنزيمات المثبطة (كما بالصيام). وغالبا ما تكون الاستجابة معتمدة على الجرعة ويمكن تتبعها أو ربما تكون غير متتعة كما في حالة مركب أيسونيازيد (isoniazid) عندما يتعاطى مع ريفاميسين .

والاختلاف فى اصابة الكبد بالمواد الغريبة يبنى جزئيا على الاختلاف فى تمثيل نفس الحيوانات العملية فإن الموت الموضعى (التكنوز) الكبد يمكن حثه بتعاطى جرعة صغيرة من أيسونيازيد بعد المعادلة المسبقة بالفينوباربيتال فنشاط الفينوباربيتال على السيتوكروم ب ٤٥٠ كعلاج ترييد تكون الممثل النشط المؤدى لتسمم الكبد.

١-٤-٢-آليات المناعة ( Immunological mechanisms ):حيث يمكن للمادة الغريبة او أحد ممثلاتها الأرتباط بمكونات الخلايا الكبدية وهنا تظهر صفات مولد المناعة (antigen) والذى ربما يستحث (sensitize) خلايا الليمف والتعريض المتجدد لهذه المادة ربما يسبب تفاعل مناعى متأخر فى صورة موت موضعى للخلايا الكبدية. و الأختلافات فى التحولات الحيوية ، تلعب دور هام كالتحول التأكسدى للهالوثان (halothane) والذى ربما يعود لفرط الحساسية على سبيل المثال .

١-٤-٣-آلية أحتباس (ركود) الصفراء (Cholestatic ):فتصاحب سمية الكلوربرومازين (Chor promazine) مرض أحتباس الصفراء وتفاعلات خلوية وتسمم كبدى مباشر. ونشاطه يتركز أساسا على أغشية الخلايا الكبدية حيث تحدث أنخفاض فى تنفق أحماض الصفراء أو لفقد الاحماض المرارية لخلل فى قنيات الصفراء.

بالأضافة لذلك تثبط مضخة الصوديوم/ بوتاسيوم وعملية هيدروكسلة الكوليسترول إلى أحماض صفراوية. فمجموعة الكلوربرومازين و التى تشمل العقاقير المضادة للروماتيزم (anti-reumatic) وكذلك العلاج بالكيماويات ( Chemotherapeutics ) وموققات الخلية (cytostatics) والمواد المضادة للثيرويد (antithyroids) والمواد المضادة لعدم الانتظام (antiarrhythmic) والمواد المسهلة والمواد المضادة للممثلة (antimetabolites) .

• انهيار سمية المركب أو اصابة مبكرة خلوية

• أو تغيرات غير

• تغيرات خلوية تعقبها فى بعض الاحيان موت خلية

هناك العديد من طرق التقسيم للضرر الذي تسببه المواد السامة للخلاية الكبدية تبعاً لنمط ضررها سواء أكان في صورة ضرر موضعي (Local) بمنطقة معينة (كالمنطقة المركزية أو المحيطية) أو في صورة ضرر مساحي (massive necrosis) أو في صورة احتباس للصفراء، أو في صورة خمود (atrophy) أو فساد خلوي (degeneration) .

### ومن أمثلة الكيماويات المؤدية لتغيرات في الخلايا الكبدية:

١-١-١-١ كيماويات تسبب موت خلايا الكبد : حيث يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد (الأعراض) على قيمة الجرعة (Dose dependant) . وتكون التغيرات (الموت) الناتجة كأستجابة موضعية في صورة موت موضعي (Local necrosis) أو في صورة كبد متدهن (Fatty liver) لتراكم الدهون ولكن هذه التغيرات غير مصحوبة بالتهاب كبدي (Hepatitis). ويمكن التنبؤ بحدوث هذه التغيرات أو تكرار حدوثها بالعديد من الحيوانات المعرضة للمرة الثانية (Reproducibility) . ويعد هذا الضرر من أحسن نماذج الإصابة النموذجية للكبد برابع كلوريد الكربون .

حيث يعود موت خلايا الكبد حالة متقدمة للأصابة ، فلا تعود لحالتها الطبيعية وتظهر بقايا الخلايا الميتة بدون نواة ويرجع موتها لتثبيط خطوة أو أكثر من مسارات أيض حمض الريبونيوكلريك (RNA) أو حمض الديزوكسي نيوكليوليك (DNA) أو نتيجة إنتاج بروتين ضار بالنواة أو بالاندوبلازم الشبكي أو في الليسوسوم فيتحلل ذاتياً لأستنزاف الأدينوسين ترائي فوسفات (ATP) واليوريدين ترائي فوسفات (UTP) أو لعدم أئزان بين الصوديوم و البوتاسيم بين خلايا الكبد والدم .

١-١-١-١-١ كيماويات تسبب تلف الميتوكونديريا (Mitochondrial damage) : وذلك نتيجة عدم ازواج تفاعل الاكسدة الفوسفورية فلا تتكون جزئيات (ATP) وهو ما يحدث بالايثيونين (Ethionine) أو لتراكم الكالسيوم بتركيزات مرتفعة بالكبد نتيجة التعرض لرابع كلوريد الكربون فتأخذ الميتوكونديريا الايونات الزائدة من الكالسيوم مسببة تغيرات غير عكسية بالاندوبلازم الشبكي فتحطم وتخرّب. كذلك تخرّب الميتوكونديريا عند تعرضها للهيدرازين

والفوسفور والداى ميثيل نيتروز أمين والداى كلوروايثيلين والبيريليوم والبيروليزدين (Pyrolyzidine) والسيلينيوم ( Selenium ) فلو حظ ارتفاع تركيز السيلينيوم بافراذ جنوب افريقيا و فلسطين وكندا وفنزويلا وروسيا و ايرلنده حيث يوجد أقصى تركيز فى الكبد ( ١٥ مللج) بينما تحتوى البلازما على ١٥٠ ميكروجرام/لتر ووجوده بالانسان يقبه مرض الكيشان ( keshan ) الهادم والمنكرز لخلايا الكبد. ويدخل السيلينيوم بانزيم الجلوتاثيون بيرواكسينيز الذى يعمل على ازالة فوق أكسيد الهيدروجين ويمنع تأكسد الدهون و ترنخها. وتظهر أعراض التسمم به كبلادة و تصلب المفاصل وفقدان الشعر بمؤخرة الرأس والعنق . أما النحاس (Copper : Cu) فيؤدى شرب مياه ملوثة أو غذاء ملوث بالنحاس الى امتصاصه بالامعاء (امللج) معتمدا فى ذلك على البروتين المرتبط معه الاليومين (Metallothionine ) وبألية غير واضحة للآن ولكن لامتنصاص النحاس علاقة بالزنك والكادميوم . وسرعان ما يرتبط بالفاجلوبولين (سيرولوبلازمين Ceroloplasmine ) وتخزن فى الكبد كبروتين كبدى نحاسى (Hepato cupreina) حيث يطلق على هذا البروتين بروتين كرات الدم الحمراء ( Cerebroocuprin ) أو بخلايا الاعصاب فيطلق عليه اسم (Cytocuprin) .

كما يدخل فى عمل الستيوكروم أوكسيديز و الأسكوربيك أكسيديز و التايروسينز واليوريكيز وضرورى لعمليات تمثيل الطاقة وتكوين الهوموجلوبين كما يحسن امتصاص الحديد من خلايا جدر الامعاء وتحركه من الكبد للبلازما لبناء الهوموجلوبين. وزيادة مستواه بأنسجة الكبد والدم يؤدى لمرض ويلسون (Wilson) لحدوث تغيرات بنسيج الكبد والمخ فيتراكم بالكبد والدم و قرنية العين والكلى والمخ ويعالج بالمواد المستحلبة (Penicillamine) والزنك الذى يزيد افرازه خارج الجسم عن طريق البراز مع الصفراء أو البول (٤%) .

١-٢-١-١- تلف الليسوسوم ( Lysosomal damage ) :نتيجة موت الخلايا به للتسمم برابع كلوريد الكربون أو الايثيونين أوالداى ميثيل نيتروز أمين او الفوسفور أو البروتيوم وليس بزيادة افراز انزيمات الليسوسوم حيث تنفرد بوقت متأخر من حدوث التسمم .

١-٣-١- تثبيط تخليق البروتين (Protein Synthesis Inhibitin) :حيث وجد أن الإيثيون ينثبط تخليق البروتين وذلك لتثبيط عملية اتحاد الاحماض الامينية مع الميكروسومات لنقص الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) فيحل الأيثيومن محل حمض الميثومين مكونا ٣- ادينوجلوثنونين والذى يتصيد الأدينين الموجود بالخلايا فيقل انتاج الأدينوسين تراى فوسفات ومن هنا تتراكم الجليسيريدات الثلاثية بالكبد .

وبعد تثبيط تخليق البروتين يخنقى السيتوبلازم القاعدى وتظهر الفجوات السيتوبلازمية (رابع كلوريدالكربون).كما يظهر الاتدوبلازم الشبكي غير طبيعى مع إرتخاء جدر الخلايا وعدم تحديدها (كما يظهر عقب الحقن بالداى ميثيل نيتروزامين والداى ميثيل أمينو بنزين ومركبات الأزو و الثيو أستياميد و الجلامتوز أمين و الإيثيونين) .

كذلك ينثبط ميثيل نيتروز أمين الميكروسومات نتيجة فقد حمض الريبونيو كليك (RNA) المرسل من البولي ريبوسوم لحدوث ميثله (في حين ان رابع كلوريد الكربون يقلل اتحاد الاحماض الامينية مع الاليومين أو الفيروينوجين ولا ينثبط انتاج (RNA) أى أثره على الريبوسوم غير عكسي بعكس ما يحدث مع الإيثيونين والبيورميسين وهو ما يفسر موت الخلايا الكبدية .

١-٤-١- الارتباط مع الجزئيات الكبدية ( Binding by macromolecules):فالأيض الكبدى لا يؤدي لتكوين مركبات حامله بل يؤدي لعمليات الكله وأريلة وأستلة قادرة على الارتباط المزدوج مع الجزئيات الكبيرة مكون معقدات قليلة النشاط قد تعود لحالتها الأولى بزوال المؤثر أو تغير ترتيبها وتكون رابطة زوجية مع تكوين معقدات نشطة (مع البروتين أو الدهون أو الجليكوجين أو الاحماض النووية) فتقوم بتسببه النظام الخلوى للأعاقه فيكون الضرر موضعى (تحتطيم السيتركروم ب-٤٥٠ والشبكة الاتدوبلازمية) أو اضطراب يؤدي لموت موضعى .

١-٢- تراكم الدهون ( Lipids Accumulation ) وتدهن الكبد (Fatty liver) : يحدث بالكبد كثير من التغيرات الحيوية للسموم المهاجمة له وقد يحولها لمواد وسيطة نشطة تؤدي لحدوث موت للخلايا بنوعية كما سبق أو لحدوث

تتدهن الكبد لعاقة تمثيل الدهون أو لعدم التوازن فيها حيث يحتوى الكبد الطبيعي على ما يساوى ١٥% من وزنه دهن ، أو لحالات مرضية تؤدي لتراكم الجليسيريدات الثلاثية فتبلغ ٥٠% فى دورتها فالاحماض الدهنية الحرة والمرتبطة مع الاليومين تتحرك مع الدم بانتظام من الانسجة الدهنية حتى الكبد فيؤكسدها و يحولها لجليسيريدات ثلاثية (بالإضافة الى الفوسفوليبيدات والكوليسترول وأسترته المرتبطة بالجلوبيولين كحامل) لتعطي ليبيوبروتين منخفض لكثافة جدا (Very low Density Lipoprotein: VLDLP) وهنا يتمكن الكبد من خراجها للدم ثم يعيد الكبد سيكلة البوبروتين المستعمل فى الليبيوبروتين منخفض لكثافة كمسار مساعد لوجود الاتزيمات الضرورية لذلك الكبد ، شكل رقم (٥-٢) .

و يمك الكبد مفتاح الموقف (Holds a key position) فى تمثيل الدهون فالتغيرات فى تمثيل الدهون ربما تقود لزيادة المحتوى الدهنى للخلايا البرانشيمية بالكبد فالكبد الطبيعي يحتوى على ٥% دهون فى حين يحتوى الكبد المتدهن فى حالته الخطرة على أكثر من ٥٠% دهن فى صورة جليسيريدات ثلاثية .

ولهذا فمصطلح التغيرات التدهنية لخلايا برانشيمية الكبد يستخدم اذل بلغت كمية الدهون حد رؤيتها بالميكروسكوب الضوئى . حيث تنصف الخلية الخلايا البرانشيمية لكبد هنا بوجود حويصلات (vacuoles) مستديرة فارغة مضيئة فى السيوبلازم حيث يتفاوت حجمها من حويصلات مرئية بصعوبة لحويصلات كبيرة تكونت بواسطة اندماج الحويصلات الصغيرة معا (macro vesicular steatosis) .

وربما يؤثر التدهن تأثيرا كاملا على الاسنات (acinus) أو على مناطق خاصة مثل المنطقة رقم ١ (periportal: one) أو المنطقة رقم ٣ (Centrilobular) وهنا يظهر الكبد متضخم وبلون أصفر شاحب والذى يظهر منتشرا أو بصورة مناطق (جرز) منفردة معتمدا على الموضع فى الاسنة . كذلك تظهر حوان الكبد أكثر استدارة وملمسها يكون طرى (Softened) . وهذا الارتشاح الدهنى (Fatty infiltration) ربما يكون نتيجة للفساد الخلوى الكبدى ، جنول رقم (٥-٢) والذى يعطى العديد من الأمثلة للمواد الكيميائية والعوامل التى تحت الدهن .

وغالبا ما يكون التدهن الحادث نذير لأضطرابات أكثر خطورة كما فى حالة الايثانول و الميثوتركمات حيث يكون هناك ترسب مميز وواضح بين الحويصلات الدقيقة والكبيرة فالتغيرات فى الحويصلات الدقيقة تشمل الاشكال الاكثر من حادة من الفساد الدهنى . فالتغيرات الدهنية بالكبد والنتيجة من حث التمثيل (Glucocorticoid) للدهون من مخازنها فالميثو تركسات تسبب ايضا تغيرات دهنية بالرغم من ظهور التليف (Cirrosis) بصورة خطيرة . وأنزيم الاسباراجنيز كمضاد للتمثيل يسبب تدهن فى ٥٠ - ٩٠ % من المرض

وتكون الضرر عادة عكسى كذلك فالمعاملة بمركب بيروميسين (puromycin) كعقار ضد التسرطن ربما يصاحب بتراكم دهنى . أما تراكم الفوسفوليبيدات (phospholipidosis) والمميز بوجود انتفاخ ، وخلايا كبدية رغوية والأخيرة تلاحظ ايضا فى خلايا (kupffer) وخلايا الكبد الخارجية (Extrahepatic cells).

و لوحظ ذلك عقب تعاطى ٤،٤ - داي ايثيل امينو اتيوكسى هكساستيرول كعقار موسع للأوعية القلبية كذلك عقب تعاطى للكاتيونات الأمفوفيلية (Amphophilic Cation) لتفاعلها مع فوسفوليبيدات الخلايا وعلية يحث الكبد كثير من التغيرات الحيوية لجزيئات السموم المهاجمة لة وقد يحولها لمواد نشطة وسطية تؤدي لحدوث موت موضعى بالخلايا .

وتتحرك الدهون من مخازنها تحت سيطرة غدة الانرينال والتي تنشطها بتفرد كمية من الكاتيكول أمين وعلية ينعكس مستوى الجليسيريدات الثلاثية بالكبد بأى وقت للتوازن بين معدل الامداد الخارجى الزائد (Over Supply Exogenous) ومعدل تخليق الأحماض الدهنية بالجسم ومعدل أكسدة الأحماض الدهنية الحرة ومعدل إفراز الجليسيريدات الثلاثية من الكبد لنسيج آخر .

جدول رقم (٥-٢): بعض مجاميع المواد الغريبة والعوامل التي

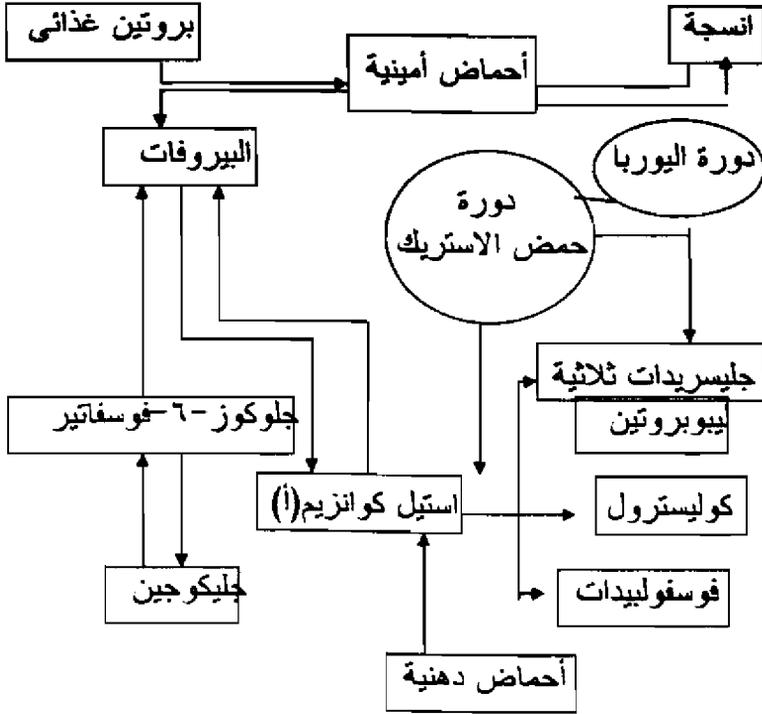
تحدث التدهن :

المثال	مجموعة المواد (العوامل)
بيئة الغذائية [منخفضة البروتين عالية الدهن وكربوهيدرات و التي بها نقص في المواد الليبيدية (كولين - ميثيونين)]. الصيام. السكر (diabetes mellitus) فرط التدهن (hyper lipidemia)	التغذية والعوامل التمثيلية:
توكسينات بكتيرية توكسينات نباتية (phyto toxins) الفوسفور والزرنيخ والنحاس ورابع كلوريد الكربون	المواد (الجواهر) السامة: • الإصابات السامة • الكيماويات السامة
النضح الدوراني غير كافي (insufficient perfusion) الجذب الأكسجيني ضعيف جدا (أنيميا) (very low oxygen tension)	الهيبيوكسيا (Hypoxia)

وعليه فتطور التدهن (steatosis) الكبدية كنتيجة :

١-٢-١-عدم الاتزان بين تخليق وإفراز الجليسيريدات الثلاثية: فأي عدم اتزان ربما يكون ناتج لزيادة الإمداد بالأحماض الدهنية الغيرمأسترة (Non-Esterified Fatty Acid : NEFA) أو بواسطة التغيرات في تجزئيات

الجليسريدات الثلاثية أو الليبوبروتين وربما تكون هناك زيادة في تخليق الجليسريدات الثلاثية أو تجزئيات ليبيدية أو أن تخليق المكونات البروتينية للجزئيات مثبت . وربما تكون النتيجة أن المكونات الليبيدية و البروتينية ليست مماثلة وهناك احتمال ثانى وهو أن افراز الليبوبروتينات المتكونة يكون منخفض (impeded) والشكل التالى رقم (٥-٢) يوضح المسارات التمثيلية للبروتينات والسكريات والليبيدات



شكل رقم (٥-٢) : المسارات التمثيلية للبروتينات والسكريات

والدهون فى الكبد



ريبوفلافين ، حمض البانتوثينيك (pantothenic) وفي إنتاج العوامل المساعدة لأكسدة الأحماض الدهنية أو النقص في هذه الفيتامينات أيضا تنتج في الفساد التدهنى .

١-٢-٢-٣- نقص إنتاج الليبوبروتينات : ربما يرتفع التدهن الكبدي أيضا كنتيجة لانخفاض الليبوبروتين فعلى سبيل المثال ربما تنخفض تخليق الليبوبروتين ( لان بعض المكونات الأساسية ناقصة أو لان بعض التركيبات (SER - جسم جولجى) مضطربة والمتضمنة في تخليق الليبوبروتين . كما أن بعض الفوسفوليبيدات تلعب دورها الهام فى اتحاد الأجزاء الهيدروفيلية والهيدروفوبية للجزيئات الكبيرة من الليبوبروتين . و الفوسفوليبيدات الأكل إتاحة هي الأكل تكويناً للليبوبروتين . فعلى سبيل المثال يختص تخليق الليبوسين هو السبب الرئيسى لتدهن الكبد فى حالة لنفى الكولين.

١-٢-٢-٤- التداخل مع أكسدة الميتوكوندريا للأحماض الدهنية : فيتداخل الكلور تتراسيكلين والاكسى تتراسيكلن مع الأكسدة الميتوكوندريه للأحماض الدهنية ومع تخليق الليبوبروتينات . وهذا يؤدي لاضطراب عزل وفصل الجليسيريدات الثلاثية. والتغيرات الملاحظة مماثلة لتلك الموجودة للحمل المحث بالتدهن ( Pregnancy induced st ) وقطرات الدهون الدقيقة فى الحويصلات تكون موجودة فى السيتوبلازم فى مركز الفص مع تتركز موضعى .

١-٢-٢-٥- تثبيط تخليق البروتين : بعض المواد الكيميائية تسبب تدهن الكبد بتثبيط تخليق البروتين . وهى المواد السامة تنتج بواسطة : *A manita* *phalloides* فتوقف تخليق حمض الريبونيكليك المرسل (mRNA). ويثبط الايثونتين تكوين أمينو أستيل - ت - حمض ريبونيوكليلك (Amino Acetyl t-RNA) كذلك تثبيط بيورومييسين (puromycin) والتتراسيكلينات ارتباط حمض الريبونيوكليلك الناقل الى تجزيئات الريبوسومال . كذلك يثبط تخليق الأوبروتين (Apoprotein) وكذلك يحدث نقص فى سلسلة الليبوبروتينات العالية الانخفاض (VLDL) مسببا تغيرات تدهنية .

١-٢-٢-٦-التداخل مع الميتوثين والكولين : إن تأثير الميتوتركسات المتدهن يكون نتيجة لتداخل مع الميتونين و الكولين وكذلك تثبيط تخليق البيورين وقواعد البيريميديئات .

١-٢-٢-٧-تأثير اتحاد و عدة عوامل: يحدث رابع كلوريد الكربون التدهن الكبدى ويسبب اتحاد عدة عوامل . ففي الحيوانات التجريبية الصائمة فإن رابع كلوريد الكربون قادر على خفض تركيز الجليسيريدات الثلاثية فى البلازما خلال ٣٠ دقيقة . وبعد ساعتين من تعاطي رابع كلوريد الكربون فإن الجليسيريدات الثلاثية فى خلايا الكبد يمكن ملاحظتها كذلك رابع كلوريد الكربون على تراكم الاحماض الدهنية خلال :

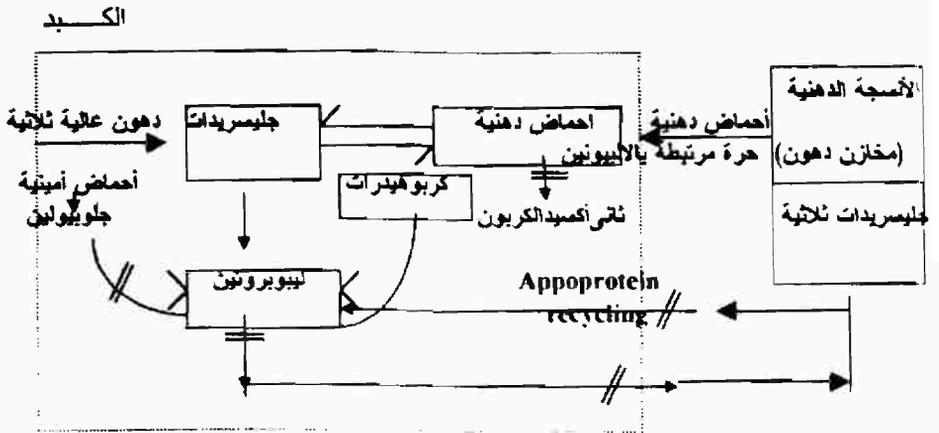
• يتطور تراكم الجليسيريدات الثلاثية وهو ما يغزى الى انخفاض افراز الليبوبروتين يتداخل مع نظام (tubulin) وهذا النظام هو المسئول عن نقل الليبوبروتينات و يلعب ضغط الأوكسدة دور هام فى هذه العملية وهو ما يسبب زيادة الإمداد بالأحماض الدهنية الغير مأسرة (NEFA) .

• يصبح تثبيط تخليق البروتينات كسبب لإنخفاض تخليق الليبوبروتين فى نفس الوقت فإن الأحماض الدهنية تقل . كذلك فهناك دلائل على أن رابع كلوريد الكربون يسد انفراد الجليسيريدات فى الثلاثية من الكبد .

١-٢-٢-٨-التداخل مع تخليق البروتين: فأنزيم الأسباراجينيز (Asparaginase) يؤدي لأضطراب فى تخليق البروتين من خلال عملية إزالة الأمين (De amination) للأحماض الأمية كالأسباراجين وهذا ما يحدث على وجه الخصوص فى حالة النمو الوريدى بالخلايا . كما يلاحظ تدهن كبدى فى حوالى ٥٠ - ٩٠ % من المرض .

ويؤدى رابع كلوريد الكربون و الأيتيونين والفسفور لزيادة فى تكوين الدهون (Lipolysis) حيث الانزيمات الخاصة بذلك موجودة بكثرة بالكبد ويعتقد أن تكوين الليبوبروتين منخفض الكثافة هو العامل المحدد لذلك تحت سيطرة غدة الأدرينال . كما يعين أيض الدهون تشوهات أغشية الخلايا الغنية بالفوسفوليبيدات فتراكم الجليسيريدات الثلاثية لإعتاق عملية تكوين الليبوبروتين على الكثافة كأساس للعمليات البيوكيميائية المسئولة عن تدهن الكبد بحمض الاورتيك .

أما التعرض للأيثيونين فيؤدي لانخفاض الأدينوسين ترائي فوسفات (ATP) فتتفقد خلايا الكبد أيونات البوتاسيوم فيقل بالتالي نقل الأيوبروتين خلال أغشية الكبد (ويتعاطى الأدينين مستوى البوتاسيوم ويعود لطبيعته) ، شكل رقم (٣-٥) .



شكل رقم (٣-٥): دورة الجليسريدات الثلاثية وعلاقتها بدهن الكبد وتوضيح

انتقال الأحماض الدهنية الحرة من مخازن الدهن للكبد بعد سد

مسار التمثيل لوجود سموم كبدية .

وزيادة تخليق و أسترة الأحماض الدهنية بالجسيمات العضوية والكروية بداخل خلية الكبد كنتيجة لتعاطى الكحولات يحدث انحراف مبدئي في جهد الاختزال (Redox) فيزداد (NADH / NAD) مصحوبة ببعض السذوذ لاحتمال تكوين الحمض الدهني زيادة تكوين الجليسريدات الثلاثية كأحدى أسباب تدهن الكبد (فالحقن بالبرازولين يمنع تدهن الكبد لتثبط أنزيم كحول ديهيدروجينيز).

كذلك سد افراز التراى جليسيريد الكبدى للبلازما ما هو الا احساس الميكانيكى لتدهن الكبد عقب التعرض لرابع كلوريد الكربون والايثيونين والفوسفور واليودومايسين وحمض الاوروتيك وعدم كفاية الكولين وهنا يتوازى تراكم الجليسيريدات الثلاثي بخلايا الكبد مع ليبيات البلازما والبروتين الدهنى بالبلازما .

وتشير الادلة بان الايثيونين ورابع كلوريد الكربون يسبب هبوط مستوى اليبوبروتين ويبدو أن جزئى البروتين الدهنى منخفض الكثافة هو المتأثر ويعد هو الجزء الرئيسى المتشابه فى نقل الجليسيريد الثلاثى الكبدى بالنسيج الخارجى للكبد ولا تزال خلايا الكبد فى وجود هذا الدهن تؤدي وظيفتها كخليه الكبد العاديه وان لم تؤدي وظيفتها بكفاءة اكبر فإنها تكون فى حاله اعتماد لاقسام الخلية وهنا يكون السؤال : هل زياده تراكم الدهون مدمر فى حد ذاته ؟

## الفصل الثانى

كيمياويات تسبب احتباس ( ركود ) الصفراء

بين

المرارة و الكبد



## كيمويات تسبب الصفراء بين المرارة والكبد ( Intrahepatic Cholestasis ):

١-٢- لا يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد والتي تكون في صورة يرقان (Jaundice) على الجرعة المعطاة والناجمة عن زيادة الإفراز الصفراوي الكبدي (Extrahepatic biliary excretion) نتيجة ركود (Stasis) في الصفواء وتمدد القنوات مع نقص تتابعي في الخملات الدقيقة (Microvilli) . ولا يمكن التنبؤ بتكرار حدوث مثل هذه التغيرات بالعديد من الحيوانات المعرضة مرة أخرى .

وعليه فتطور احتباس الصفراء يكون نتيجة اضطراب في الانتقال وأقتران البيلروبين نتيجة ركود الصفراء (stasis) كما سبق أو لتلف في المرور الصفراوي (biliary passages) مثل ما يحدث مع المضاد الحيوي ريفا أميسين (Rifampicin) حيث غدت زيادة في كمية البيلروبين الموجود وبدون أي أذى كبدي .

٢-٢- و احتباس الصفراء يكون معتمدا على مكان التداخل مع الإفراز المراري ، خارج الكبد ( extra hepatic ) أو داخل الكبد ( Intra hepatic ) والتغيرات المورفولوجية تشمل زيادة في كمية الصفراء في خلايا الكبد وقناة الصفراء حيث تتسع قنوات الصفراء وتمتلئ بالصفراء .

أما الخلايا الملتهمة وحيدة النواة فترتشح ويحدث التهاب نشط في قناة الصفراء مع تزايد (proliferation) ربما يحدث في الثالوث البابي ثم يحدث تليف بابي وربما يتطور لتليف مراري إذا ما امتدت حالة الاحتباس .وتكون الشواهد هي زيادة مستويات مكونات الدم و التي تفرز عاديا في المرارة : البيلروبين المرتبط بالأحماض المرارية وأملاح المرارة .

أما التركيزات المنخفضة من أحماض وأملاح المرارة بالأمعاء الدقيقة تخفض إعادة امتصاص الدهون والفيتامينات الذائبة والدهون بالكالسيوم من الأمعاء وتجعل الفضلات بلون شاحب وبلون رمادي مصفر في الحالات الشديدة تنتفخ الكلية ويشحب لونها نتيجة لوجود البيلروبين في قنوات البول وبعد فترة يظهر اليرقان .

٢-٣- وهنا تظهر حكة :أكلان ( Pruritus : Itching ) وبلورات من الكوليسترول : زانثوماس (Xanthomas) مع التهاب فى الجلد .

وعليه فاحتباس الصفراء أما أن يكون ناتج الخلايا الكبدية (وهو ما يحدث مع الكلور برومازين) أو ناتج عن اضطرابات متباينة وهو ما يحدث بعد تعاطى مانعات الحمل (Contraceptives) كالأستروجينات (Estrogens) [ و التى تثبط أو تخفض أحماض المرارة والمعتمدة على سريان المرارة فى الكبد تثبط  $Na^+ / K^+ - ATP-ase$  وذلك بزيادة نفاذية الإتصلات المحكمة (tight junctions) وتغيير سيولة الغشاء وتكون النتيجة انخفاض سريان المرارة (المعتمدة على أحماض المرارة) فتتخفض تركيز البروتينات الحاملة لأحماض المرارة فى غشاء قنيات المرارة ] كذلك أسترويدات الايض ،شكل رقم (٥-٤).

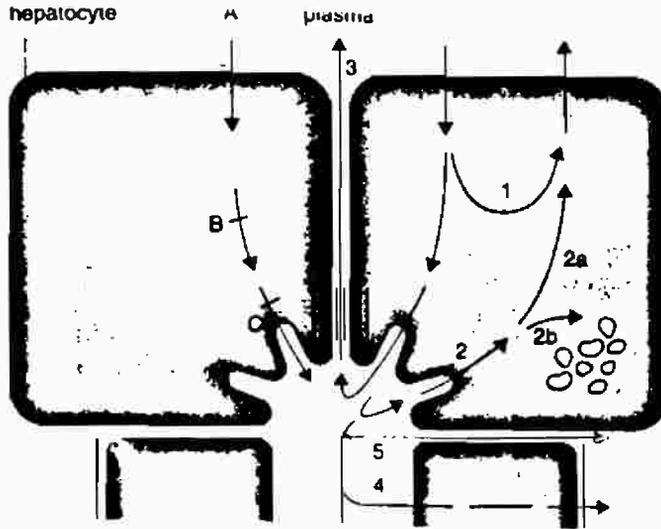
٢-٤- ويلاحظ أن الثيودين الممنج بالحمض يسبب تغيرات حادة بوظيفة الكبد وذلك لنقص فجائى فى تدفق الصفراء وافراز الحمض المرارى فيتوقف تدفقها وهى ظاهرة ثانوية وعادة ما يعود تدفقها عاديا خلال ٦ ساعات .

كذلك فالحقن لمدة طويلة بمركب (Laudith cholate) يؤدي لزيادة البيلروبين و نقص فى عدد الخملات الدقيقة (Canaliculus microvilli) . كذلك يؤدي مركب  $\alpha$ - نافتيل ايسوسيانات (ANIT) لتغيرات بغشاء الخلية الكبدية وركود الصفراء واحتباسها و تثبيط نشاط الأيض الميكروسومى .

وقد يكون احتباس البيلروبين ناتج عن شوائب أو قصور بوظيفة خلايا الكبد وقد يسبب على النقيض زيادة البيلروبين بكرات الدم الحمراء . ويلاحظ أن سيكوهكساميد (مثبط البروتين) يحمى خلايا الكبد من تأثير رابع كلوريد الكربون و  $\alpha$ - نافتيل ثيوسيانات.

كذلك لوحظ بعد معالجة غشاء القنيات ( Canalicular membrane . ) بواسطة هرمونات نور-ايتيستيرون (Nor-ethisteron) و ميتا-تستوستيرون (m. Testo Sterone) و أوكسيميثالون (Oxymethalone) و ميسترانول (Mestranol) أدى لأنسداد الصفراء .

بينما لم يحدث عند العلاج بهرمون الخصية التستوستيرون ( Testosteron ) أو الهرمون المنبه للرحم بقبول البويضة الملقحة أو هرمون البروجستيرون أو هرمون ١ ، آبتيا أستيرويدول حدث تمدد بقناة الصفراء وتقص في الخملات الدقيقة ، أما هرمون الاستراديول والمفرز بالمبيض فأدى لتتقق الصفراء .



شكل رقم (٥-٤) : العمليات التي تسبب احتباس الصفراء

- ١- أخذ و إنفراد المواد خلال البلازما متبوعه بتحول حيوى
- ٢- إنفراد و أخذ المواد من و الى المرارة متبوعه بإتفراده فى البلازما (٢-١) او دخولها فى حويصلات جولجى
- ٣- إنتشار المراره الى البلازما خلال الاتصالات المحكوميه وأخذ المواد من المراره خلال الخلايا الطلايه (٤) أو خلال الفراغات بين الخلايا الطلايه (٥)



## الفصل الثالث

الكيمويات المسببة لالتهاب وتليف وموت  
الخلايا الكبدية



## كيمياويات تسبب التهاب و موت الخلايا الكبدية

٣-١- لا يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد لهذه الكيماويات على قيمة الجرعة (Dose Independent) ويعد فساد خلايا اللحمية (Parenchymatous degeneration) هي الصورة المعتدلة للفساد الكبدي حيث تنتفخ خلايا الكبد ويظهر بالمسيتوبلازم حبيبات محبة للايوسين (Eosinophilic) كنتيجة لانتفاخ الميتوكوندريا فاذا كان تلف خلايا الكبد شديد فان أخذ الماء (و بعض بروتينات البلازما) ربما يسبب انتفاخ خلايا الكبد بدرجة معقولة لعدة مرات قدر حجمها الطبيعي مع ظهور مساحات سيتوبلازمية ضوئية فارغة والتي تتطور و تتحول الى فساد مائي أو بالوني (Hydrophobic degeneration) وغالبا ما تتمركز النواة مركزيا وتستطيل ويكون لها تركيب كروماتيني سائب. والمراحل الانتقالية بين الفساد البالوني أو المائي (Ballooning degeneration) والموت الذباني (lequifactive necrosis).

٣-٢- والتغيرات النووية مثل التكتف النووي (Karyopy Knosis) وتفتت النواة (Karyorrheus) وفساد غشاء الخلية كلها تشير لحدوث موت موضعي (تتكزز). والفساد البالوني للخلايا الكبدية ربما يكون متوسط أو شديد ومختلف التوزيع حيث المنطقة (٣) أكثر تأثرا .

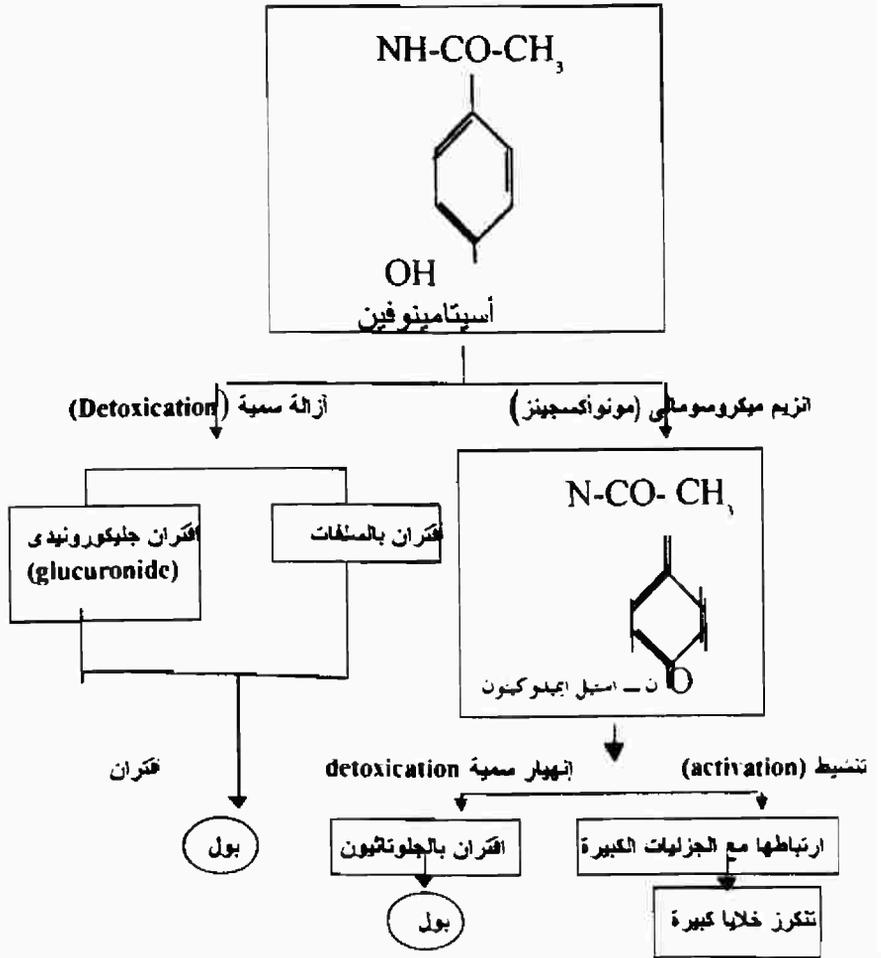
و عموما يظهر الكبد بحواف مستديرة وبلون باهت وملمس طرى وهو ما يعتمد على مكان الفساد وتوزيعه في الأسنة. وربما يكسون سبب التغيرات الهيدروبية (Hydropic) هو زيادة تراكم الجليكوجين أو انتفاخ واضح أكياس (Cisterane) الأندوبلازم الشبكي. وأحسن مثال للمواد الكيميائية التي تحدث مثل هذا الأثر الهالوثان (Halothane).

٣-٣- والموت الموضعي (تتكزز) ببرانشيمية الكبد ينتج بتأثر العديد من السموم والمواد الغريبة وبعض العوامل الخطرة الأخرى، وغالبا ما تواجهه تلقائيا بالفساد البالوني والتدهن . وعادة ما يكون التفاعل الملتهم (phagocytizing) ثانوى وبواسطته خلايا الأندوسليال الشبكية (خلايا Kupffer والخلايا الملتهمة). وتشوهات عديدة بأنوية الخلايا الدم البيضاء (Polymorphonuclear) وهذه الخلايا تأخذ حطام (depris) الخلايا الكبدية. أما الخلايا فعالبا ما ترشح و ربما يحدث تتكزز متوزع ببعض خلايا الأفراد عبر البرانشيما (اللحمية)

٣-٤- والتتكرز البورى ( Focal necrosis ) غالبا ما يتطور بمنطقة مركز الفص بواسطة بعض المركبات الكيميائية والسموم مثل رابع كلوريد الكربون و الأسيئا مينوفين وقد يكون فى منطقة قبل البوابى (Periportal) وهو ما يحدث بالكحولات الالكيلية والكوكايين (Cocaine). وقد يتبع التتكرز نشاط تكاثرى مبنوزى إذا ما كان الكبد قادر على هذا النشاط كما يلاحظ أيضا تفاعلات تليفوية مع التهاب حول الاستروما المحيطة .

٣-٥- وقد يكون التتقيط (Apoptosis) بصورة أجسام فى الكبد كنوع من الموت الموضعى ( التتكرز) وهو تسم خلوى مباشر (كما يحدث مع رابع كلوريد الكربون والساليسيلات و الاسيئا مينوفين والتترا سيكلينات وموققات السل (Tuberculostatis) فالعقاقير الموقفة للسل الرئوى والمضادة للالتهابات وكذلك الهالوثان مواد تأثيرها يعتمد على الجرعة لإحداث تأثيرها السام : فالجرعة القاتلة بالفم للفئران للاسيئامينوفين المسكن ( nalgestic ) و الذى يدخل فى تركيب صبغات الأزو هى (LD<sub>50</sub>) ٣٣٨ مللج/كج ( بينما تكون تحت الجلد (IP) ٥٠٠ مللج/كج ) تثبط الأقران بالسلفاثيون والجليكورونيد ، وتتحول كمية محددة من الأسيئامينوفين بنظلم الانزيمات الميكروسومالية لممئل سام وتتهار سمية بالأقران مع الجلوتاثيون المختزل فإذا انخفض مستوى الجلوتاثيون فإن الممئل يرتبط من خلال عملية أريله (Arylation) بالجزئيات الكبيرة بالخلايا الكبدية . ويسبب موت موضعى بمركز الفص مع تدهن ضعيف والتهاب .

و بالتعاطى على المدى الطويل يقود الى التهاب كبدى مزمن ( Chronic Hepatitis). والمعاملة بالجلوتاثيون أو المواد التى تحمى وتقى الجلوتاثيون مثل سيستامين (Cysteamine) . و ن - أستيل سيستين و الميثيونين cysteamine مبنية على تنبيه تخليق الجلوتاثيون ، شكل رقم (٥-٥) .



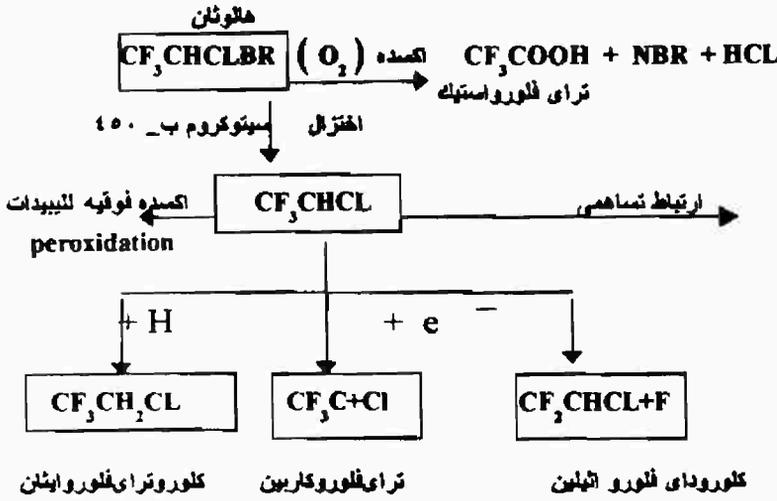
شكل رقم ( ٥-٥ ) : تمثيل مركب الأسيتامينوفين وسميته الكبدية

٥-٣- ويلاحظ أن الضغط التأكسدي والنتائج من تتداخل إيميدوكينون مع مجاميع الثيول الحرة يؤدي إلى اضطراب في تمثيل الكالسيوم وفي النهاية يؤثر

على التسمم الكبدى كذلك يؤدي الفينيل بيوتازون (Phenyl butazone) والعديد من المواد المضادة للالتهاب الأخرى إلى التهاب كبدى حاد وفى بعض الأحيان يصاحبه أحتباس الصفراء وتفاعلات فرط الحساسية .

٣-٦- كذلك مخدر الهالوثان (Halothane) تختلف السمية الكبدية الكبدية الناشئة عنه كثيرا عن أى مركبات أخرى تؤدي للتسمم الكبدى حيث يتميز تأثيره بموت موضعى للخلية (تتركز) بمركز القصب ذلك بجانب زيادة فى النشاط الانزيمى بالسيرم.

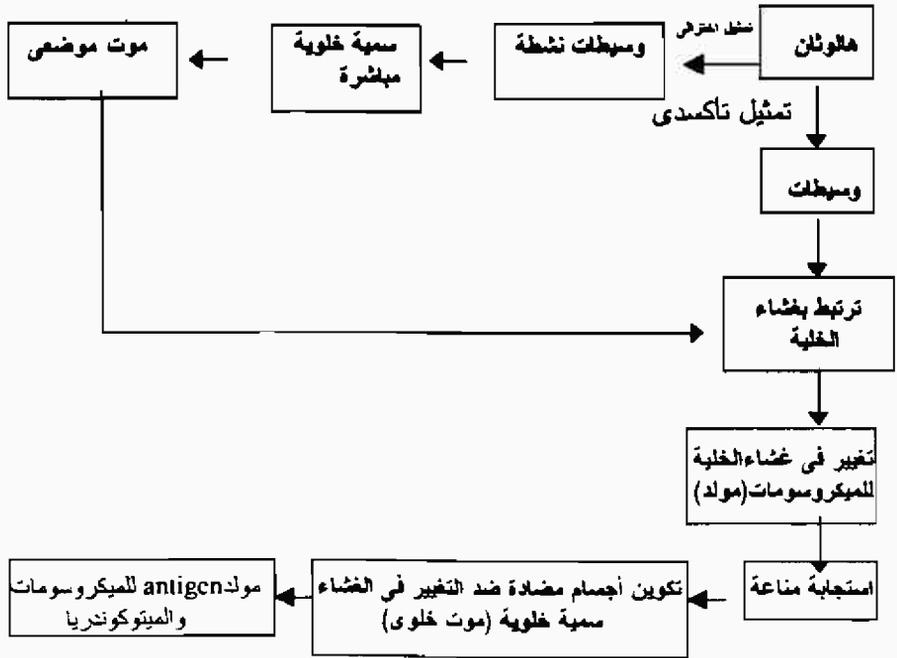
ويتحول الهالوثان أوليا بطريقة الأكسدة إلى مركب شديد الخطورة وهو حمض ترأى فلوروأستيك كما بالشكل التالى رقم (٥-٦)



شكل رقم (٥-٦) : تمثيل الهالوثان بطريقة الأكسدة والاختزال .

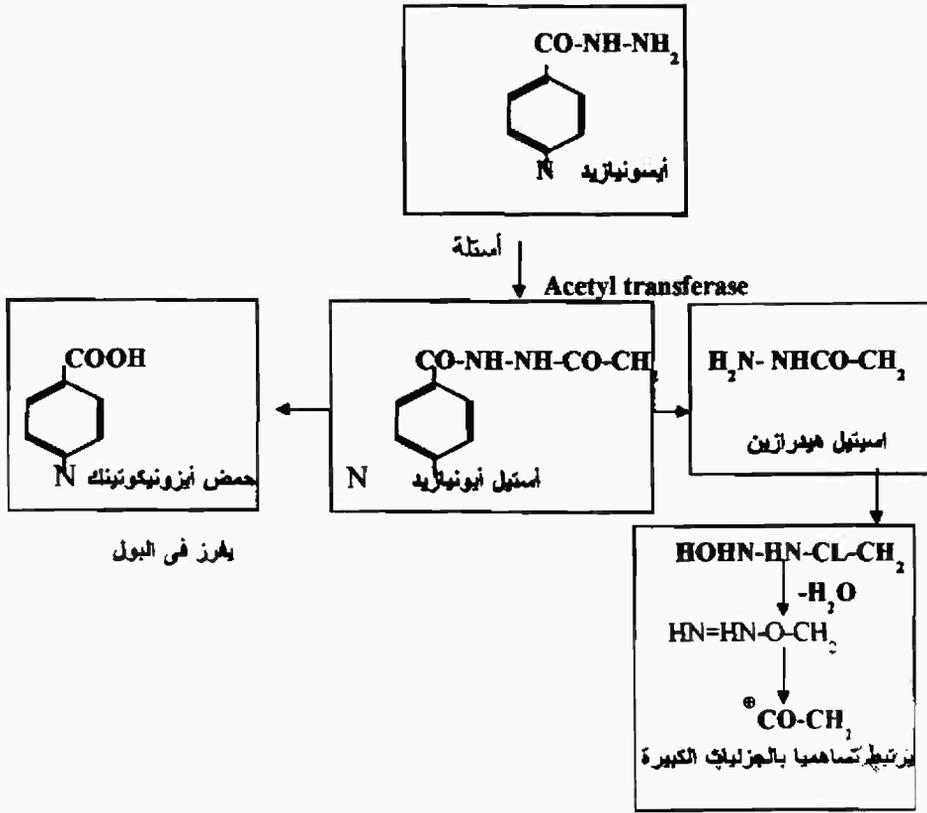
كما يختزل بعض الهالوثان بتمثيله هوائيا بالاختزال والمسار الأخير تنتج عنه مواد وسيطة مسئولة عن الأذى الكبدى (Fesiers) و الذى يمكن حثه. وبعد مسلك مسار الأكسدة أهم من مسار الاختزال والشكل التالى يوضح الشرح المحتمل للتداخل بين مسارى الأكسدة والاختزال فى تطور المناعة المعتمدة على السمية الكبدية فاتحاد السمية الكبدية المباشرة والناجئة عن الوسيطات

المتفاعلة والمتكونة من مسار الإختزال والعمليات المناعة مسنولة عن العديد من التأثيرات السريرية .



شكل رقم ( ٥-٧ ) : التأثيرات السامة للنواتج الوسيطة حيث تكون السمية المباشرة للوسيطات المتفاعلة والمتكون من مسار الإختزال

أما بالنسبة لتمثيل أيسونيازيد (Isoniazid) بالأسئلة المتبوعة بالتحليل المائي معطية حمض أيسونيكوتين (Isonicotin acid) وأسيثيل هيدرازين حيث يتحول الأخير بنظام انزيمات الميكروسومال لممثل نشط يسبب موت موضعي بخلايا الكبد وعليه فالمواد التي تسرع تمثيله في منتهى الخطورة كذلك الحال عند أخذه مع ريفامبيسين كمنشط أنزيمي يزيد من خطورته في تتركز الكبد ، شكل رقم ( ٥-٨ ) :

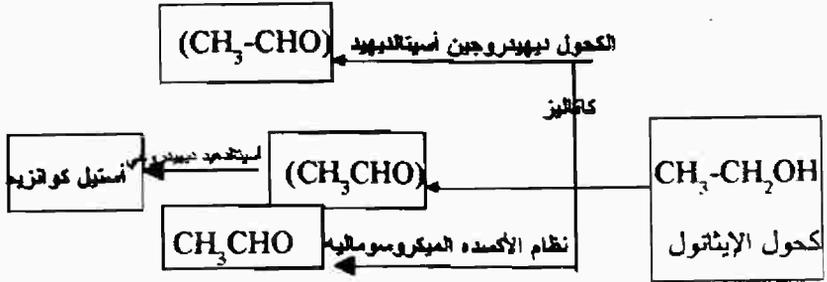


شكل رقم ( ٥-٨ ) : مراحل تمثيل أيسونيازيد

٣-٨- - أما بالنسبة للكحول فالشخص السليم صحيا يمكنه تمثيل ١٦٠-١٨٠ جم كحول يوميا . ويحث الكحول الأنزيمات حتى أن متعاطي الكحول يمكنه أن يمثل كمية من الكحول/يوم بدون تلف الكبد حيث يعطى جم كحول ٧ كالورى . فللكحول قيمة طاقية (Energetic) وليس قيمة غذائية .

ويمثل كحول الإيثيل إلى الأستيلدهيد السام ( بطرق مختلفة كالتحول بواسطة أنزيم كحول ديهيدروجينيز) للميتوكوندريا و السيستوسول ، شكل رقم ( ٥-٩ ) ، ويمكنه أن يحث الموت الموضعي لخلايا الكبد كما يتحول الأستيلدهيد إلى أستيل كوانزيم (أ) بواسطة أنزيم أستيلدهيد ديهيدروجينيز . ثم يتحول إلى

أسيئات يتم أكسدتها إلى ثاني أكسيد الكربون والماء. كما يمكن وأن يتحول أستيل كوانزيم (أ) إلى أحماض دهنية ومركبات أخرى فى دورة حمض الستريك .



شكل رقم ( ٥-٩ ) : تمثيل كحول الإيثانول

ويلاحظ أن زيادة معدل (  $NAD^+ / NADH$  ) الناتجة من التحولات تسبب تخليق الجلوسريدات الثلاثية كما أن دورة حمض الستريك تبطئ نسبياً حتى أكسدة الأحماض الدهنية ويزداد تخليق الليبوبروتين فى نفس الوقت تخفيض تخليق البروتينات وتكوين النتيجة التدهن : أى دهون فى الكبد .

كذلك فإن الكحول يحدث تمثيلة بواسطة نظام الاكسدة الميكروسومالية للكحول نفسه وهذا ما يفسر مقاومة ( Tolerance ) لممن الكحول .

كما أن الكحول ينبه عملية التليف ( Fibrogenesis ) وتخليق الكولاجين فالمستويات العالية من حمض اللاكتيك فى الدم تلعب دورها فى تكوين الكولاجين بالكبد . و تتطور تليف الكبد يبنى أساسا على هاتين العمليتين .

وسوء استخدام الكحول بدون قصد يكون المسبب الرئيسى للتليف الكبدى. كذلك تلعب الآلية المناعية دورها فى التسمم الكبدى بالكحول وهو ما يشرح أيضا التطور المتقدم للأذى المزمن بالرغم من الغذائية الصحية والامتناع ( Abstinence ) عن الكحول. فالكحول يسبب تمثيل تشييطى و يستخدم

الأكسجين بقوة أكثر النتيجة ( اختزال  $PO_2$  حول الوريد المركزي ) و لهذا فالهيبوكسيا والتكزز وتكوين الكولاجين تحدث أوليا في مساحة مركز الفص .

والتغيرات الناتجة تكون في صورة موت موضعي أو مساحي (Local or Massive necrosis) تشابه الناجمة عن الإصابة الفيروسية مع التهاب واضح بالخلايا . ولا يمكن التنبؤ بتكرار حدوث هذه التغيرات بالعديد من حيوانات التجريب العملية مرة أخرى عند التعرض لها (Not-Reproducibility). ونسبة حدوثها منخفضة حيث يصاب بها عدد قليل من أفراد المجموع المعامل بها .

#### ٤ - التليف الكبدى (Cirrhosis):

وهو تغير مورفولوجى مزمن فى صورة فواصل فى الكولاجين (بروتين النسيج الضام) و المنتشر خلال الجزء الرئيسى بالكبد مما يؤدي لتكوين أغلفة ليفية (Fibrous sheath) كشبكة بأبعاد ثلاثية تبدو وكأنها أربطة فى قسم نسيج نو بعدين وتبدو المسافة المحيطة فى مجموعة خلايا الكبد وكأنها عقد صغيرة (nodules) وهنا يختلف نمط تدفق الدم ويكون تتكزز خلية واحدة عنصر رئيسى فى نشوء هذا المرض ويصاحب التتكرز نقص فى إصلاح ميكانيكية الخلايا المثبطة مما يؤدي هذا النقص فى نشاط جراثومة الليفة (Fibrous plastic) وتكون ندب لأثر قرح.

ومنشأ التليف غير مفهوم وقد يؤدي تغير الأوعية بخلايا الكبد دور مساعد فى الكشف عن التليف الذى يحدث نتيجة التعرض لرابع كلوريد الكربون أو الحديد أو الألفا توكسين أو إدمان الكحول أو التعرض للكيمائيات المسرطنة سواء أكانت مواد سامه أو ملوثات بيئية أو كيمائيات صناعية .

والحديد الملوث للماء يكون بصورة ملح ذائب مثل بيكربونات الحديد و التى يتعرضها للهواء الجوى تتحول للون الاحمر فالينى. وزيادة الحديد عن ٣.٠ مللج /لتر (٣.٠ جزء فى المليون) يؤدي لعسر هضم و أسماك ، وتحتوي بعض مصادر المياه الجوفية على تركيزات تصل ٥-٧ مللج/لتر (٣-٧ جزء فى المليون) .

## الفصل الرابع

ملوثات بيئية و سموم و كيماويات

تثبط

تخليق البروتين



الملوثات البيئية والسموم و الكيماويات المثبطة لتخليق البروتين

١-٤ يؤدي احتجاز جزيئات الملوثات البيئية خاصة العناصر الثقيلة و السموم بخلايا الكبد لتغيرات مورفولوجية هي :

١-١-٤ - فقد السيٲوبلازم القاعدي (basophilic cytoplasm).

١-٢-٤ - ظهور حويصلات بالسيٲوبلازم بعد ساعة من الحقن بمركب رابع كلوريد الكربون.

١-٣-٤ - تقل ظهور الأغشية الاندوبلازمية الشبكية ويقل عددها ويتمدد وعاء(cislerane) بها وتقل جزيئات الريبوسوم من سطح الغشاء.

١-٤-٢ - وقد تكون التغيرات مبدئية ترجع لتأثيرات مثبطة لتخليق البروتين لإعاقة اندماج الحمض الأميني بالبروتين الكبدي فيؤدي لتتركز

(الايثيونين - داي ميثيل نيتروزأمين - رابع كلوريد الكربون

ثيوأسيتاميد - جلاكتوزأمين) ولكن يعترض على ذلك حيث :

١-٢-٤-١ - الإيثيونين ( كذلك السيكلوهكسا أميد ) يثبط تكوين البروتين دون تتركز.

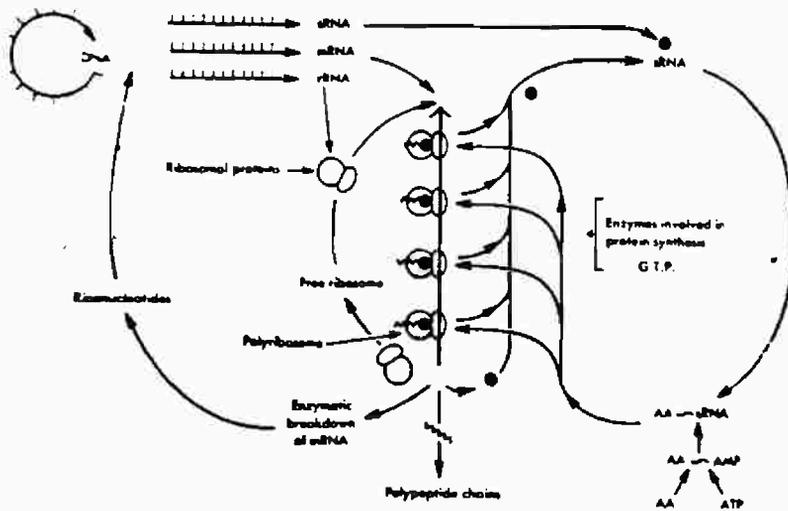
١-٢-٤-٢ - البريليوم يسبب تتركز موضعي ولا يثبط البروتين.

١-٢-٤-٣ - الإيثيونين يمنع اندماج الحمض الدهني بالبروتين الميكروسومي فيحل الإيثيونين محل الميثيونين ويتكون أدينوسيل أيثيونين كيريتي ويتكون (S-Adenosyl ethionine) و الذي يعطى الأدينين الخلووى فيبقى معدل سرعة أدينوسين تراى فوسفات و يثبط حمض الريبونيوكلريك (RNA) فيتراكم التراى جليسيريد بالكبد خلال ساعة .

٤-٢-٤- الكبد المتمدن نتيجة إصابة ثانوية للتداخل مع أيض البروتين ويمنع  
الداي ميثيل نيتروز أمين تكوينه.

٤-٢-٥- يتأثر تكوين البروتين لفقد حمض الريبونيوكلريك المرسل (m-  
RNA) من اليولي ريبوسوم لميثلته الحمض ، شكل رقم (٥-١٠).

٤-٣- وتحمي المعاملة المسبقة بالسيكلوهكساميد الفئران من تغيير  
الريبوسومات عند المعاملة بمركب رابع كلوريد الكربون خلال مدة تأثيره على  
الانتوبلازم القبكي هو ما يفسر بجهد رابع كلوريد الكربون على تكوين  
البروتين على الريبوسوم ذو الوحدة المنفردة وليس على اليولي سوم  
بالإضافة الى ان ضرر تكوين البروتين الناتج عن التسمم يكون معكوسا  
بخلاف ما لوحظ مع الايثونين و البيورمايسن وربما يوضح هذا سبب موت  
الخلية بمركب رابع كلوريد الكربون والذي لا يحدث مع الجلاكتوز أمين .



شكل رقم (٥-١٠) :تأثير فقد حمض الريبونيوكلريك المرسل على تكوين

البروتين .

٤-٤ - كذلك فتكوين البروتين لحمض الريبونوكليك (RNA) والبلازما وخاصة أنه تم ملاحظة مراحل التجلط فاليوردين يحد من هبوط اليوردين ترى فوسفات (UTP) الناتج من جلاكتوز أمين -١- فوسفات المتكون بالكبد والمؤدى لتراكم مشتقات اليوردين داي فوسفات (UDP) للجلاكتوز أمين فيستفد اليوردين ترى فوسفات (UTP) و هبوط اليوراسيل نيوكليوتيد المعتمد على التكوين البيولوجي للجزيئات الكبيرة ، وكان المعتقد أنه يؤدي لتكسر الاعضاء الحيوية بالجلاكتوز أمين عدة مراحل متوقفا على ميعاد الجرعة (الالتهاب الكبدى والمزمن والتليف وورم) .



## الفصل الخامس

ملوثات بيئية وسموم و كيمائيات  
تسبب سرطان الكبد



## ٥- كيمائيات تسبب سرطان الكبد

يؤدى التداخل بين الأيزوبروبانول و رابع كلوريد الكربون لتسمم كبدى (ولكن لا يؤدى الأيزوبروبانول والأسيتون لزيادة التسمم بالفئران المتعاطية للكورفورم أو الأيثيلين ترى كلوريد أو البيوتانول أو البيوتان). .

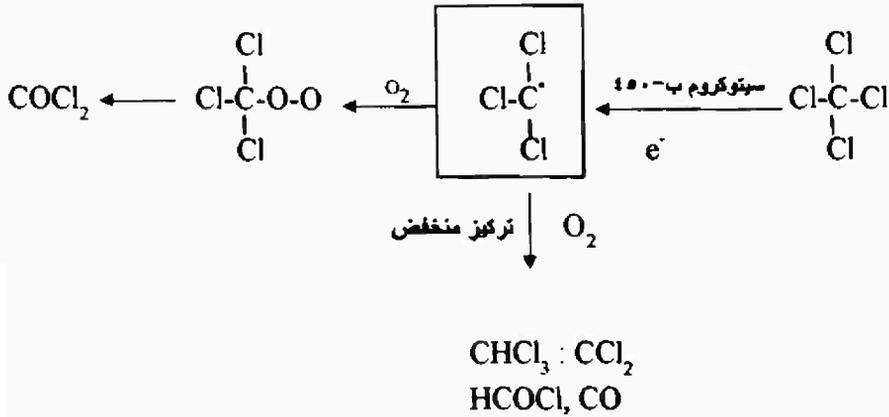
كذلك يساعد حمض السكر التجريتي (Alloxane) أو الأستربتوزوتين (Streptozotin) على زيادة التسمم الكبدى الناشئ عن رابع كلوريد الكربون وتفسر الاجسام الكيتونية داخل الكبد بعدم انضباط السكر بالدم فيشجع عملية التثشط البيولوجى أو يحدث تغير فى القابلية مع الجزئيات بطريقة تشبه تلك المقترحة لتفسير رد الفعل الخاص بالأسيتون والحموضة الكيتونية بالتسمم الكحولى (Ketoacetosis)

ومن المواد المسرطنة للكبد والطبيعية المنشأ (Naturally in origin): بيتا و ألفا توكسين و الميكو توكسين و السيساسين (Cysasin) والبيروليزدين (Pyrolizidine) والسافرول (Safrol)

ومن المواد المسرطنة المخالقة (Synthetic compounds): الكيل نيتروز أمين و السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكلورونية العضوية خاصة المبيدات مثل مركب الددت (DDT) و المذيبات العضوية مثل الكلوروفوم و رابع كلوريد الكربون و الفنيل كلوريد و السداى ميثيل أمينو أروبنزين والاستيل أمينو فلورين والجلانكتور أمين حيث تتفاعل مع الخلية مباشرة أو تدخل تفاعلات ينتج عنها السرطان لحدوث تأثيرات مرضية مزمنة تغير هيكل خلية الكبد خاصة مع الكبد المتليف.

ويعد رابع كلوريد الكربون من أحسن المركبات لدراسة السمية الكبدية وذلك لما له من صفات مسرطنه (Carcinogenic)، حيث استخدم كمركب نموذجى لأبحاث السمية الكبدية والتسمم الخلوى فتأثيره يظهر من خلال تكون الشق الحر (Free radical) والمتكون خلال عمليات الأختزال التى يتوسطها السيوكروم ب-٤٥٠.

حيث يتحول رابع كلوريد الكربون إلى الشق ترى كلورو ميثيل (C) Cl<sub>3</sub> والشق ترى كلورميثيل بيرواكسى (CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>). وهذه الشقوق نشطة للغاية وفترة بقاءها قصيرة، شكل رقم (٥-١١):



شكل رقم ( ٥-١١ ) : تكوين الشقوق الحرة من رابع كلوريد الكربون

٥-١- ويحث رابع كلوريد الكربون الموت الموضعي (التركز) بشدة خاصة في الخلايا الكبدية بمركز الفصوص (منطقة ٣) حيث تركيز السيتوكروم ب-٤٥٠ بها عالي جدا .

٥-٢- وتبدأ هذه الشقوق عملية الاكسدة الفوقية لبيبيدات الأغشية الحيوية وترتبط تساهميا مع الليبيدات والبروتينات و الأحماض النووية. حيث يكون شق ترى كلورو ميثيل رابطة تساهمية وهنا يتكون بيراكسي ترى كلورو ميثيل بادىء للأكسدة الفوقية لليبيدات و ذلك لسرعة ارتباطه مع المكونات الخلوية. حيث تقود الاكسدة الفوقية الى حادثات متعاقبة أو متتالية كما بالشكل التالي رقم ( ٥-١٢ ) والذي يظهر النتائج المحتمل للأكسدة الفوقية للأغشية الحيوية في الخلية الكبدية حيث يقود تلف الاغشية الى موت موضعي خلوى (تركز) ويسرع هذا التأثير تعاطي الكحولات أو الباربيتيورات (Barbiturates) لتنشيطها الانزيمات بينما يخففها الغذاء قليل البروتين حيث تظهر الخلايا الكبدية بوسط الفص أولا الفساد المائي التدهنى .

٥-٣- وتنشيط التزايد -تكاثر الخلية- (Cell Proliferation) له أهمية في وقف السرطن كذلك ظهور شبيهات الانزيم المميته (Fatal Isozyme) وإنتاج بروتينات جينية مميته (Fatal protein) وكلها مظاهر مورفولوجية لهذه الخاصية وبعد التحضين لمدة ٦-٢٤ ساعة بالفئران يصبح السرطان الكبدى واضح. ويلاحظ قنوات صغيرة وعقد ورمية بالخلية (Hyper Blastic)

nodules) حيث يتضمن النسيج النشوء للسرطان (Histogenesis) سلسلة متصلة لتداعى الخلية الكبدية و التى تتطور لنشوء ورمى ضار (Malignant Neoplasia).



## ٦-ظاهرة تكيف الكبد ( تضخم الكبد: Adaptive ( hepatomegaly phenomena

تستجيب الحيوانات التجريبية لعدد من المواد الغريبة كالملوثات البيئية العقاقير والمبيدات الحشرية والمواد المانعة للتأكسد و إضافات الغذاء بواسطة التكيف الكبدى (hepato megaly) كتضخم الكبد ( Enlargement ) وهو ما يؤدي لزيادة وزن الكبد والتي ربما ما تحدث عقب تعاطى بعض المواد التي تزيد المطالب الوظيفية للكبد ويستجيب العضو لها بزيادة أو نقص إنتاج الانزيمات المتخصصة وذلك من خلال زيادة العضيات المتخصصة والتضخم الكبدى.

٦-١- ويمكن ملاحظة ثلاث تغيرات سائدة فى التركيب الدقيق (Ultra structurally) وهي :

- ٦-١-١- تكاثر (تزايد) الاندوبلازم الشبكي الناعم (SER- proliferation) .
- ٦-١-٢- تكاثر (تزايد) البيروكسي سومات ( Peroxysomes proliferation ) .
- ٦-١-٣- تكاثر (تزايد) الميتوكوندريا ( Mitochondria proliferation ) .

٦-٢- ويصاحب تضخم الكبد الملاحظ فرط استساخ (Hyperplasia) والمميزة بزيادة تخليق حمض الديزوكسى نيوكليك ( DNA ) . فتضخم الكبد يعد ظاهرة تكيف و لاتصاحب بتغيرات فسادية بالخلايا الكبدية واضحة ، إلا إذا تعاطت حيوانات التجريب كمية من مواد غير فسيولوجية مع تأثيرات سامة غير متخصصة. وكنتيجة للأستمرار المتصل من التعاطى فإن الفئران ( mice rats) ربما أيضا تتطور إلى أورام بالخلايا الكبدية .

٦-٣- وتشمل التغيرات فى النشاط الانزيمى ما يلى :

٦-٣-١- بعض المواد الغريبة كالسموم وكذلك مركب الفينوباربيتال تنشط نظام الأوكسدة ذات الوظيفة المختلطة ( Mixed Function Oxidase : MFO ) .

٦-٣-٢- تزداد الشبكة الاندوبلازمية الناعمة (SER) بالخلايا الكبدية كنتيجة للتخليق (de novo) .

ويحدث التكاثر ( التزايد :التوالد) أولا فى المنطقة رقم (٣) ثم ينتشر منها للمنطقة رقم (٢) والمنطقة رقم (١).

٦-٣-٣- وكنتيجة للتعاطى المزمّن لبقايا مركب ددت (DDT) والبيفينولات الكلورة أو أى مواد أخرى مماثلة ( والتي تسبب تكاثر فى الشبكة الاندوبلازمية الناعمة ) يظهر تطور للغشاء المركزى (Concentric membrane).

٦-٣-٤- ويمكن تمييز مجموعة من المواد الغريبة هنا وهى :

٦-٣-٤-١- مجموعة المواد المحنّة للانزيم : و هذه المواد تحث انزيم السيٲوكروم ب-٤٥٠ ومن هنا تنبها عدد كبير من العمليات الانزيمية والتي يتوسطها أنزيم ايبوكسيد هيدروليز ( Epoxide hydrolase ) وانزيم الجليكيورونيل ترانس فيريز (Glucuronyl transferase) و من اهم الأمثلة لهذة المواد هو الفينوباربيتال .

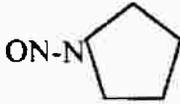
٦-٣-٤-٢- المجموعة الثانية المحنّة لأنزيم السيٲوكروم ب-٤٢٨ : حيث يقوم هذا الانزيم بحث وتبنيه عملية هيدروكسلة بنزو- ألفا - بيرين .وأكثر المواد أهمية كمثل لذلك هو مركب ٣- ميٲيل كولانٲرين .

ويرجع زيادة النشاط الانزيمى الى الحث المتخصص للنمو فى الكبد الناتج بسبب المواد الغريبة و التى تقود لزيادة فى النشاط الهدمى الانزيمى لهرمونات الجنس و الجليكوكورٲيكويدات (Glycocorticoids) وهرمونات الٲيرويد.

٦-٤-٤- ويمنع الأتزان الهرمونى (H. homeostasis) هذه العمليات الناتجة من التأثيرات العكسية فاذا كانت آليات الأتزان غير مؤثرة ، وأن حالة من عدم الاتزان الهرمونى تظهر من ذلك فإن الفينوباربيتال على سبيل المثال يتم انتاج الصفراء من خلال زيادة فى أحماض الصفراء .

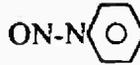
٦-٥-٥- وتعاطى المواد الغريبة والتي تحث نظام الانزيم الميكروسومالية يودى الى ظاهرة التكيف فعند جرعة ما فإن أقصى تأثير على النشاط الانزيمى : حجم الكبد ومستوى تخليق حمض الديقوكسى : بتحصيل عليها بعد عدة أيام . وبالنتيجة فإن أتزان جديد (حالة الثبات :Steady state) يصل إليها . وزيادة وزن الكبد إن كمية DNA والنشاط الانزيمى ستعتمد على الجرعة.

٦-٦- والتغيرات التكيفية تكون عكسية (deadaptation) ومعدلها يكون متصل بمعدل الإزالة ولهذا فأيضاً بفترة نصف الحياة. وفي حالة dead فإن تخليق denovo لمكونات الخلية يكون مؤقت (suppressed). كذلك أيضاً فهناك زيادة مؤقتة في عدد حجم الحويصلات الملتصقة بـ TNF-α والمتحدة مع زيادة في نشاط الأنزيمات في الليسوسومال لهضم أجزاء من الشبكة الأندوبلازمية. والنشاط الانزيمي الميكروسومال يعود مرة أخرى طبيعي. وزيادة في DNA ربما تقاوم لعدة أسابيع وربما لأن DNA أكثر والخلايا الكبدية لها تجول انقلابي Turnover منخفض وفي النهاية يعود DNA لطبيعته.



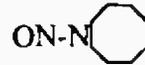
نيتروفورانتوين

مسرطن للكبد



نيتروفورازون

مسرطن للكبد والمرئ والتجويف الأنفي



نيتروفورازون هيتامبيلين إيمين

بيروليدين

مسرطن للكبد والرئة والمرئ والأف

## ٧- الأكسدة الفوقية للبيد ( Lipid peroxidation ) :

٧-١- وجد أن المواد المانعة للتأكسد الليبيدي (L. Antioxidant) تقي الفئران من تأثير المذيب : رابع كلوريد الكربون و عليه فالتنبؤ بأن البيروكسيد الدهني تعيق الاستجابة للشقوق الحرة (الناشئة من الكسر المتجانس Homolytic cleavage) لرابع كلوريد الكربون) بالنسيج الأندوبلازمي الشبكي فتهاجم قناطر الميثيلين (diens) لسلسلة من جانب حمض دهني غير مشبع لدهن ميكروسومي فينتج تغير مورفولوجي ووظيفي بالنسيج الأندوبلازمي الشبكي أو تحوله لكلورفورم ونقص نشاط انزيم جلو كوز -٦- فوسفات ونقص في تخليق البروتين ومقدرة الكبد على تكوين وأفراز بروتين دهني منخفض الكثافة .

٧-٢- وعند تحضين ميكروسومات الكبد مع رابع كلوريد الكربون وتتبع إنتاج مالونيك داى الدهيد وكذلك نشاط جلو كوز -٦- فوسفات في بيئة لاهوائية انطلقت شقوق حرة لليبيدات الميكروسومية.

وأستنتج ان الانحلال البيروكسیدی لليبيدات غير المشبعة هو المسنول عن نشاط جلوکوز -6- فوسفات. كما تتبع تحول رابع كلوريد الكربون لکلورفورم باستخدام ميكروسومات الكبد وبيروكسيد ومحتويات السيتوكروم ب-450 و نشاط جلوکوز -6- فوسفات واختبار نشاط الأمينوبيرين ديمتيليز فلم يلاحظ نقص في سيتوبلازم ب-450 بينما لوحظت زيادة في ملوبيك دای الدهيد ونقص بنشاط الانزيم

7-3- وتغير نشاط الانزيم الميكروسومي برابع كلوريد الكربون هو تاكسد مسبق للييد وليس رابطة اتحاد مع رابع كلوريد الكربون المشتق من جذريات الليبيدات الميكروسومية وبالرغم من ان هذه الرابطة تطلق اصول حرة لكنها ليست المسنولة عن نقص نشاط الانزيم بل يشارك في نقص انواع أخرى بالليبيد الميكروسومي .

7-4- ولقد درس التاكسد المسبق للييد في تولد رابع كلوريد الكربون المثبط لتكوين البروتين لذا فاستخدام مانع أكسدة يمنع ظهور الكبد المتدهن والتكزز وعلى اية حال فإن تكوين البروتين باندماج الليوسين في البروتين الكبدى لم يتغير باستخدام مانع الاكسدة وأثناء تاكسد اللييد لا يتضمن فشل وظيفى للمركب الخلوى .

7-5- ويوجد العديد من العوامل المساهمه في موت الخلية بعد تاكسد الليبيد والذى يسبب تاكسده نتاج منتشر لعامل السم الذى ليس فى صورة شقوق حرة ملوثة لخلايا كرات الدم الحمراء والبروتونوا السابحة بالدم مما فتح مجال جديد لشرح كيفية تغير حالة التاكسد الدهنى المسبق .

وبدراسة العلاقة بين استجابة الجرعة والتسمم الكبدى عن الكلورفورم أكبر لوجود قناطر المثيلين مندمجة ونقص نشاط انزيم جلوکوز -6- فوسفات حيث كانت الفئران المعاملة بالفينوباربيتال نتج قناطر مثيلين خلال مرحلة فقدان الحس وأنخفاض شديد بنشاط الانزيم . أن الفئران المعاملة بالفينوباربيتال كانت أعراضها اشد مما يثير الشك فى استخدام التاكسد اللييدى كيميائية مهالجنة تسبب الموت (Necrogenic Halogenation Hydrocarbons).