

الباب الأول

نفاذية وامتصاص الملوثات البيئية و السموم
خلال

مناطق الجهاز الهضمي

obeikandi.com

الباب الأول

مقدمة

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

١- الفم و التجويف القمي

٢- البلعوم

٣- المريئ

٤- المعدة

٥- الأمعاء :

٥-١- الأثني عشر

٥-٢- الأمعاء الرفيعة

٥-٣- الأمعاء الغليظة

٦- البنكرياس :

السموم والملوثات البيئية و البنكرياس

الالتهاب البنكرياسي المزمن

obeikandi.com

مقدمة :

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

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

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

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

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

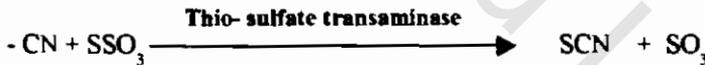
اللسان) وإفرازها والمسمى باللعاب هو إفراز مائي (٩٩% ماء) ويبلغ حجمه ١,٥ لتر/يوم ويقوم بعدة وظائف حيوية هي :

١-٢-١- ترطيب وإذابة بعض مكوناته

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

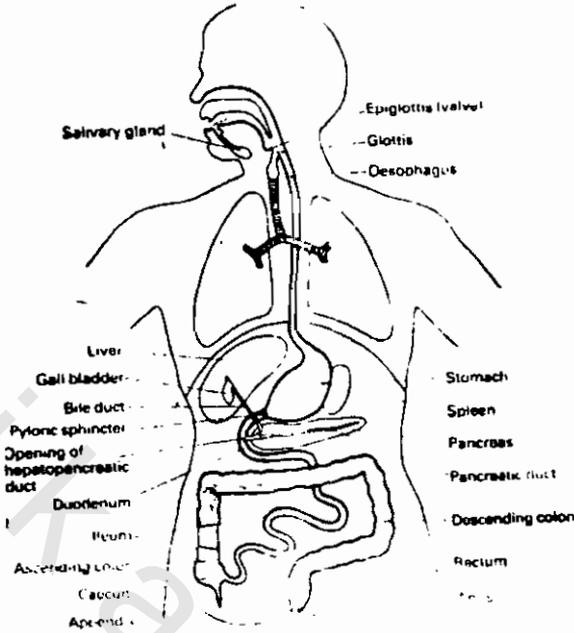
١-٢-٣- يحتوى سائل اللعاب على بعض الإنزيمات المساعدة في عملية الهضم الكيميائي للمواد النشوية فيتم هضم نسبة بسيطة منها بتجويف الفم ثم يسقط الطعام ومعها هذه العصارة في المعدة حيث يقف تأثيرها عند بلوغ حموضة المعدة نروتها بإفراز حمض الهيدروكلوريك كإنزيم: ألفا-اميليز (α -Amylase) والذي يقوم بتحليل النشا إلى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

١-٢-٤- كما يحتوى اللعاب على المخاط وهو سكريات بروتينية ٦٠% منها كربوهيدرات (ن-أسيتيل نيور أمين (N-acetyl neur amine) ، ن-أسيتيل جلاكتوز أمين (N-acetyl galactose amine)) وكثير من الأيونات والجزئيات الصغيرة الموجودة في الدم (كأيونات الثيوسيانات (SCN)) والنتيجة من إزالة سمية السيانيدات الموجودة في الطعام بواسطة الثيوسلفات (SSO_3) كما تمثلها المعادلة التالية :



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

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



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

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

٢- البلعوم (Pharynx):

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

به الغذاء والماء. ويتصل من الأمام بالقصبة الهوائية (Trachea) ومن الخلف ولأسفل المريء، لذا فعند الغذاء أو الشراب تقوم اللهاة (Uvula) بقتل الممر الأتوبي للأنف ويقوم لسان المزمار بعدد الحنجرة (Larynx) وذلك حتى لا يتسرب إليها الغذاء أو الماء. ويمثل البلعوم مورفولوجيا التجويف الفمي إلا أن العضلات به فهي عضلات لا إرادية مخططة.

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

٣- المريء (Oesophagus):

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

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

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

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

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

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

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

٣-٢-٢-٢- عضلات دائرية (Circular muscle layer): تلي الطبقة السابقة

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

ثالثة تلي السابقتين للخارج في حين توجد

طبقتين فقط بالمعدة والأمعاء وهما: العضلات

الطولية والدائرية

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

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

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

وتتكون من الطبقات التالية :

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

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

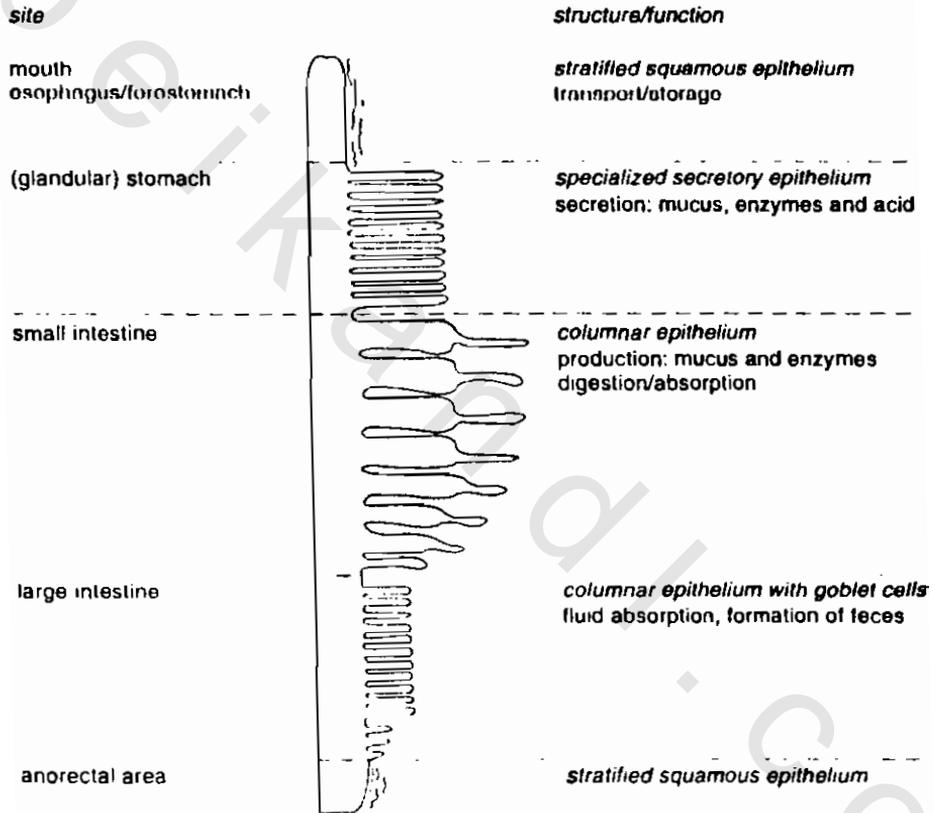
٣-٢-٤-٢- طبقة الغلالة الخفيفة (Lamina propria): نسيج ضام ليفي

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

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

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

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



شكل رقم (٢-١): رسم تخطيطي للتركيب الموضعي الوظيفي
 للمخاطية في القناة المعد معوية .

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

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

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

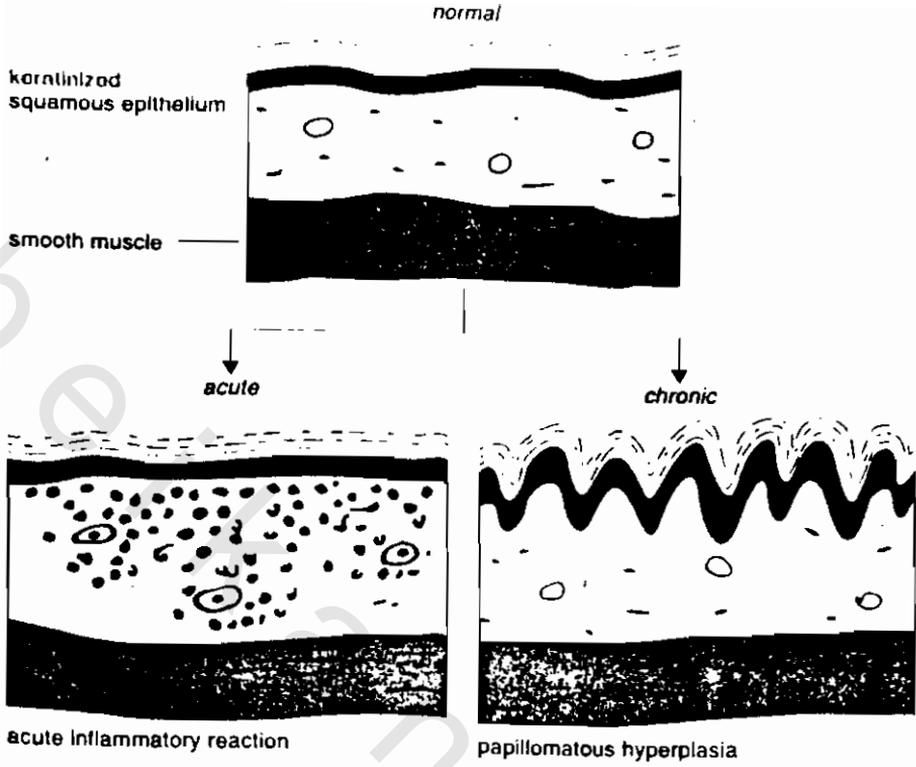
فكما سبق القول فلكل منطقة أو قطعة تظهر نمط متّخصّص (Sp Pattern) من الهيبيربلاسيا أو الميتوبلاسيا أو الورم الغدي : أدينوما (Adenoma) أو الورم السرطاني : كارسينوما (Carcinoma).

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

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

ضمور مع كيرياتينية زائدة (Atrophy & hyper keratosis)

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



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

مخاطية القناة المعد معوية.

٤- المعدة (Stomach):

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

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

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

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

٤-٢-٣ الجسم (Body)

٤-٢-٤ البواب (Pylorus)

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

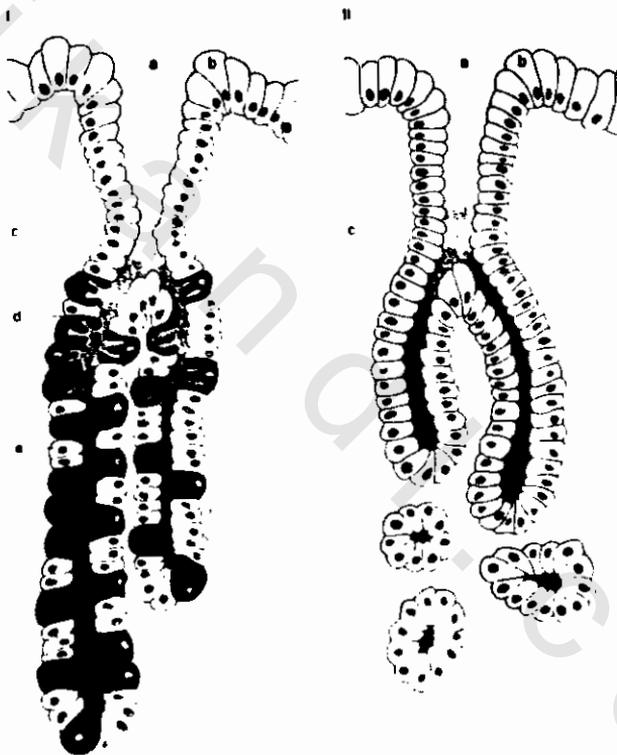
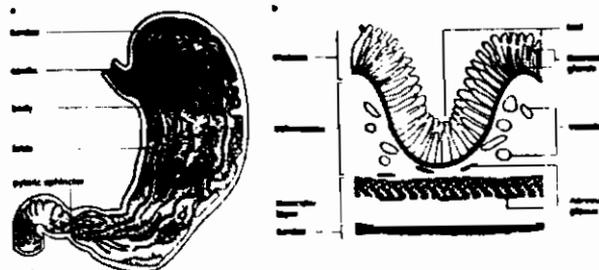
٤-٣-١ وتتكون الطبقة العضلية بالمعدة من ثلاث طبقات هي :

٤-٣-١-١ طبقة خلايا عضلية طولية .

٤-٣-٢-١ طبقة خلايا عضلية دائرية : تلي الطبقة العضلية الطولية

السابقة

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



شكل رقم (٤-١) : المعدة : قطاع طولى في المعدة وعرضى بجدارها.

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

٤-٥-٥- وتحتوي المعدة على أكثر من ٣٥ مليون غدة تفرز العصارة المعدية (Gastric juice) عند وصول الطعام لها أو عند رؤيته. والعصارة المعدية مائية في طبيعتها (٩٥% من حجمها ماء) والنسبة الباقية من تركيبها ٥,٠% مواد عضوية (الأنزيمات والمخاط) ومواد غير عضوية كحمض الهيدروكلوريك حيث يقوم المخاط بمعادلته والعمل كحاجز واقى بين الحمض والغشاء المخاطي للمعدة ولذا يمد مخاط المعدة الوقاية من المواد الغريبة علاوة على درجة أس أيون الهيدروجين (pH) المنخفضة له. والعصارة المعدية حامضية التأثير (حيث تركيز أس أيون الهيدروجين يتراوح فيها بين ١,٦-٢,٠) ويبلغ حجم العصارة المعدية ٢ لتر/يوم. وتقوم المعدة بإفراز أنزيمات تحلل البروتين مثل :

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

٤-٥-٢- أنزيم الببسين (Pepsine): ويقوم بهضم البروتين حيث يكسر الروابط الببتيدية (Endopeptidase) لميتابروتينات ثم إلى بورتيازات ثم إلى بولى ببتيد ويقف عند هذا الحد في العمل حيث يكون الطعام عقب هذه الفترة تحرك الي الأمعاء (وسط قاعدى ٦,٥) فلا يتناسب هذا الوسط مع الوسط الأمثل الذي يعمل فيه الأنزيم وهو وسط المعدة: ١,٦-٢,٠ حيث يتواصل هدم البولى ببتيدات في الأمعاء لأحماض أمينية بإنزيمات الغدد المعوية وعصارة البنكرياس. ويفرز الأنزيم من الخلايا الرئيسية (Chief Cells).

٤-٥-٣- كاسترسين (Castroisin) : ويوجد بمعدة الأطفال الرضع وهو يتبع أيضا أنزيمات (Endopeptidase) الخاصة بتكسير الورايط الببتيدية ويعمل على تركيز أس أيون هيدروجين قدره ٤,٠.

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

يتحول الكازين إلى بارا-كازينات الكالسيوم (P-Cal.-Casinate) لانتوب في الماء فتترسب وتتخثر.

٤-٥-٥-٥-الليباز (Lipase): ويقوم بتحليل الدهون تحليلا مائيا جزئيا إلى أحماض دهنية وجليسريدات و التي تستكمل باقي عمليات هضمها في الأمعاء بفعل العصارة المعوية والبنكرياسية. ويعمل على أس تركيز هيدروجين ٤.٠.

٤-٦- ويحدث الامتصاص (Absorption) بالمعدة ولكنه يكون بدرجة أقل عن الأمعاء الرفيعة عدا بعض المواد الليبيدية الذاتية خاصة في الكحولات. ويحدث الامتصاص للماء والمواد الذائبة فيه ذات الوزن الجزيئي الصغير وذلك خلال الغشاء المخاطي الدهني للمعدة كذلك تمتص أي جزيئات سامة ذات وزن صغير ولها درجة قطبية أو جزيئات السموم الذاتية في الماء. كذلك تمتص المواد المنبئية للدهون ومن هنا تظهر وبوضوح خطورة الكحولات الداخلة للمعدة والملوثات البيئية و المواد الملوثة للطعام أو مياه الشرب خاصة عندما تكون المعدة خاوية وخالية من كتلة الغذاء والتي يمكن وأن تخفف تركيز أي مادة سامة بالمعدة لامتصاص بعض من جزيئاتها على كتلة الغذاء.

٤-٧- وإذا لم تتمكن الجزيئات الأيونية للإليكترولينات الضعيفة (للمواد الغريبة كجزيئات السموم والملوثات البيئية) من المرور خلال الثقوب المائية للقنوات المائية فإنها سوف تعتمد في نفاذيتها و انتشارها على قيمة اللوغاريتم السالب (pKa) لثابت التفكك (Dissociation constant : Ka) وكذلك على تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) المتدرج عبر الغشاء ففي الشكل التالي رقم (١-٥) والذي يعبر عن جزيئي سم حامضي ضعيف يرمز له بالرمز (HA) الغير متأين و الذي يتخلل الغشاء بسرعة ويصل لتركيزات واحدة متماثلة بكلا الجانبين عند الاتزان. وللوصول لهذا الاتزان فإن جزيئات المركب (HA) تعبر الغشاء من العصارة المعدية لتحل محل جزيئاته المتأينة (Ionized molecules) في البلازما. فالمركب (HA) غير متأين في العصارة المعدية (pH : 6.0) وعليه تكون النسبة بين التركيز الكلي بين البلازما والعصارة المعدية بجانب الغشاء هي ١٠٠٠ : ١ كما بمعادلة هندرسون و هازلنباخ (Henderson & Hasselnpach) :

$$\text{لو } \left[\frac{\text{التركيز الجزئي } C_n}{\text{التركيز الجزئي للصورة المتأينة}} \right] \text{ pH} - \text{pKa} = \frac{10 + 1}{10 + 1} = \frac{\text{pKa} - \text{pH5}}{\text{pKa} - \text{pH5}}$$

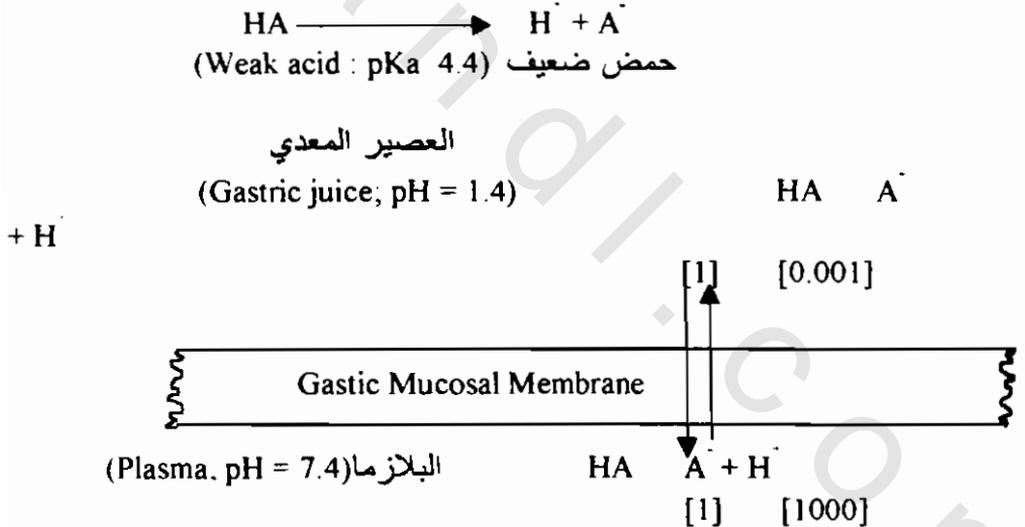
لجزئيات المواد الحامضية الضعيفة

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

$$\text{لو تركيز الصورة المتأينة: } C_i \text{ تركيز الجزئي} \text{ pH} - \text{pKb} =$$

لجزئيات المواد القاعدية الضعيفة

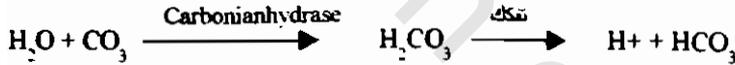
وطالما أن معدل تدفق الدم بمخاطية المعدة يحدد (Restricts) معدل انسياب أي جزئيات لعقار أو سم يمكن أن ينساب أو يزال من العاصرة المعدية فإن معدلات التركيز من الناحية العملية تكون أكثر صفرا عن هذا، وكجزء من صيانة (Maintenance) لتدرج أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) والذي يحتاج لطاقة - (Expenditure) فإن العملية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



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

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

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



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

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

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

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

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

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

• والنصف الآخر لجزئيات المركب السام: تكون في صورة غير متأينة يتاح لها فرصة الذوبان و النفاذية بالتالي فهي ليبيدات

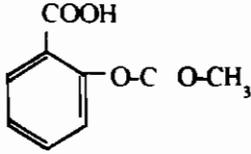
المعدة وبدرجة كافية تمكنها من الانتشار وكلما انخفضت قيمة اللوغاريتم السالب لثابت معدل التأيين (pK_a) فإنها تدل على قوة جزيئي المركب السام الحامضي و بالتالي زيادة درجة تأينه ، فنقل النفاذية و الانتشار والعكس صحيح .

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

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

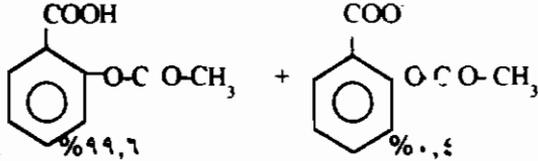
فعند تناول قرص أسبرين (حمض السلسيك بالفم حيث ثابت معامل تأينه (pK_a) يساوي ٣,٤ فإن حموضة المعدة وطبقا لمعادلة هندرسون وهازليناخ فإن أكثر من ٩٩,٦% من عدد جزيئاته كحمض ضعيف تكون في صورة غير متأينة تمتص بجدار المعدة .

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



حمض السيليسيك

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



نسبة الصورة الغير متأينه

(وتمثل ٢٥١ جزئي تمتص بالمعدة)

نسبة الصورة المتأينه

(وتمثل ١١ جزئي تذهب للأعضاء)

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

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

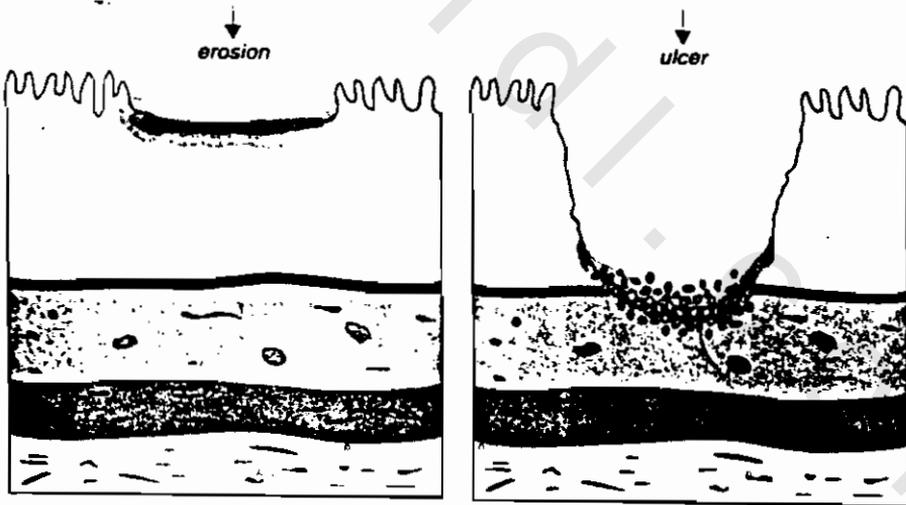
الكبريتات تتأين وتصبح ذات ميل كبير للذوبان في الماء فلا تتمكن من النفاذية عبر الأغشية.

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

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

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

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



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

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

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

التهاب معدى (Gastritis) ← ضمور (Atrophy) ← ميتابلاسيا ← كارسينوما.

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

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

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

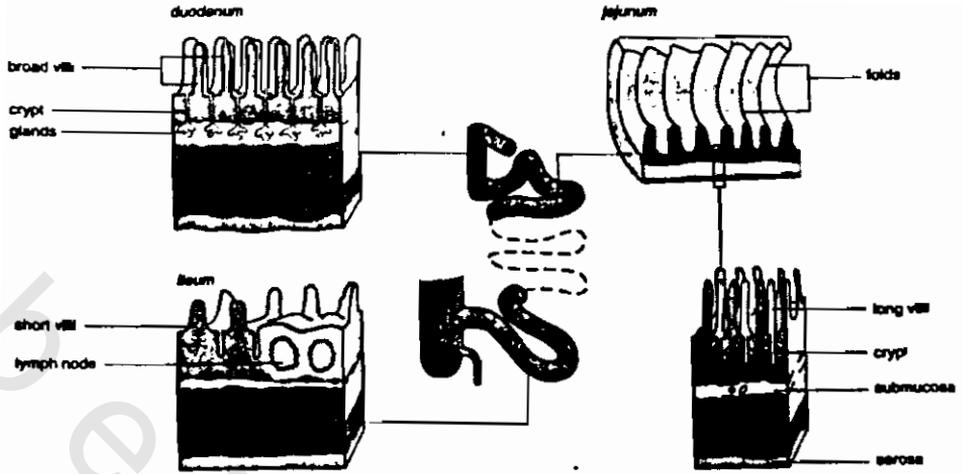
تتميز أيضاً الديسبلاسيا في طبقة مخاطية المعدة بنفس النمط الخلوي حيث
التكشف الغير طبيعي بجانب التركيب الخلوي العضوي الفقير عند مقارنتها
بالنسيج العادي ، ويعني أيضاً النمط الخلوي زيادة في مستوى التلوين(Hyper
chromatism) مع ترتيب غير منتظم للأنوية .

٥- الأمعاء (Intestines) :

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

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

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



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

٣-٥- وتتقسم الأمعاء الرفيعة تبعاً لوظيفتها والتي تعتمد على تركيبها التشريحي والهستولوجي إلى :

١-٣-٥- الأثني عشر (Duodenum) :

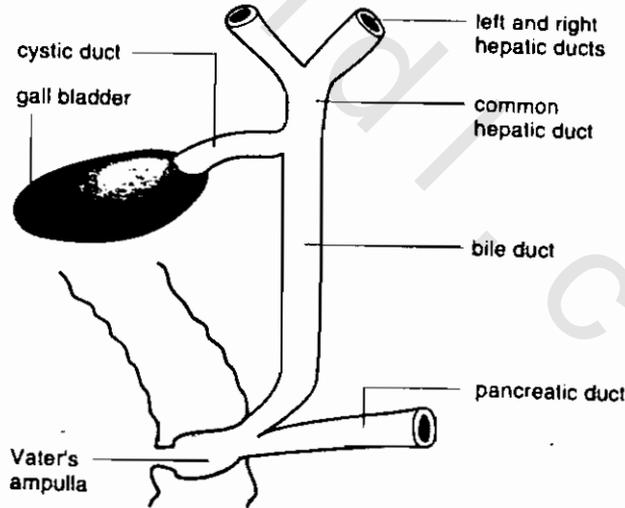
وتبدأ من فتحة البواب عقب المعدة مباشرة ثم تنتهي لأعلى ولليمين وبشكل قوس ثم ترجع للعكس ولأسفل ويبلغ طولها اثني عشر أصبع لذا تسمى بالأثني عشر. وتحتوي الغلالة الخارجية (Lamina propria) على العديد من الأوعية الدموية والليمفية ، أما تحت الطبقة المخاطية (S u b - mucosal layer) للأثني عشر فتتميز بوجود غدد برونر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

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

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

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

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



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

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

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

٥-٣-٢-٢- ويحتوى النسيج المعوي على أنواع الخلايا التالية:

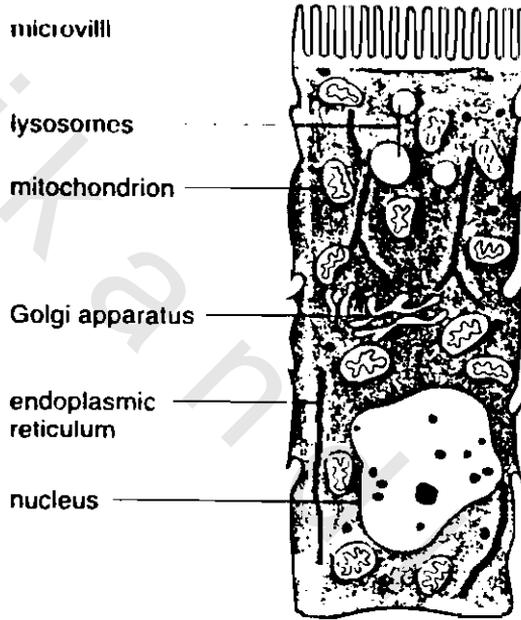
٥-٣-٢-٢-١- الخلايا الممتصة (إنتيروسيت) (Absorptive cells (Enterocytes) وهي خلايا طلائية عمادية ولها حافة مصففة كالفرشاة (Striated border) فهي أغلب الخلايا الشائعة في الخملات حيث أشار الفحص بالميكروسكوب الإلكتروني أنها تتكون من خملات ميكرونية دقيقة أسطوانية متوازية، حيث يوجد على الغشاء الخلوي لهذه الخملات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

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

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

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

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



شكل رقم (١-١٠) : أنواع الخلايا بالخملات

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

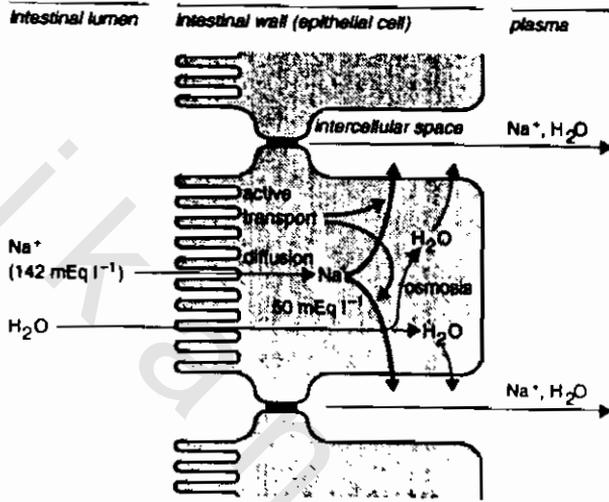
الكبيرة ولكنها تسمح بمرور الجزيئات الصغيرة والماء. ويلعب الكالسيوم هنا دور هام في صيانة هذه الاتصالات المحكمة. ولفترة طويلة ظلت آلية أخذ الماء من تجويف الأمعاء الدقيقة غير واضحة تماما حتى ثبت أنه يمتص مع الغذاء. وانتقال المحاليل يتم خلال الفراغات الجانبية الخلوية ويقاد بالضغط الاسموزي المترج (Osmotic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

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

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

و ترجع قوة الأمتصاص الهائلة للأمعاء الدقيقة لوجود الخملات و التي يبلغ عددها الملاين و يسمح شكلها بزيادة مساحة المسطح الكلي وهو ما يؤدي بدوره لزيادة الأمتصاص علاوة علي كونها غنية بالشعيرات الدموية و الليمفية و بجانب حركتها الدودية التي تساعد علي تقليب الطعام المهضوم و ملاصقته أكثر للجدران مما يتيح فرصة أكبر للأمتصاص . ولقد أثبتت التجارب أن امتصاص الصوديوم يكون أساس لامتصاص المواد السكرية مثل السكريات والأحماض الأمينية والأيونات والطاقة اللازمة لدخول الصوديوم خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell membrane) ثبتت بكلا العمليات الكهربية والبيوكيميائية فتندفق الصوديوم خلال الغشاء القاعدي الجانبي (Baso lateral membrane) يأخذ مكانه ضد التدرج الكهروكيميائي ولهذا

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



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

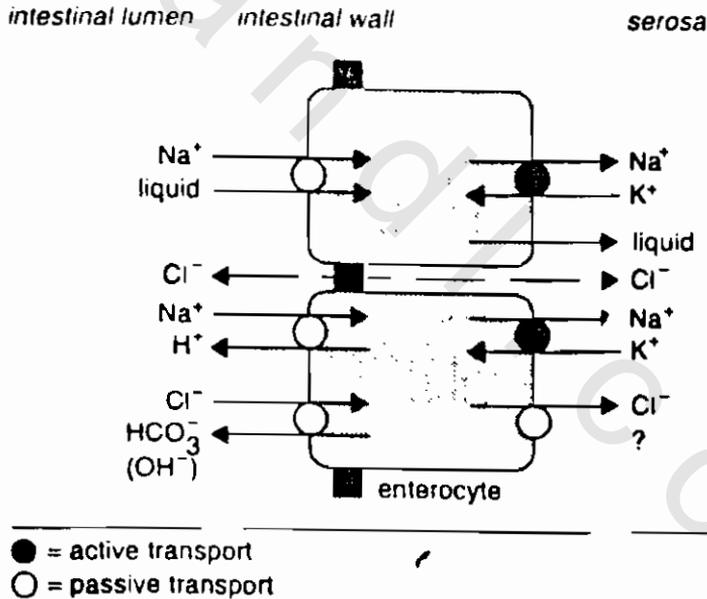
أما المركبات الذائبة في الماء (كالسيوم والسكريات والأحماض الأمينية
والفيتامينات وأملاح المرارة) فتمتص خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell
membrane) وانتقال هذه المواد من الخلية خلال الغشاء القاعدي الجانبي لا
تحتاج لطاقة لأن عملية لنقل هذه تقاد بالتدرج في التركيز أو اليه المواد
الوسطية الحاملة (Carrier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

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

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

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

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



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

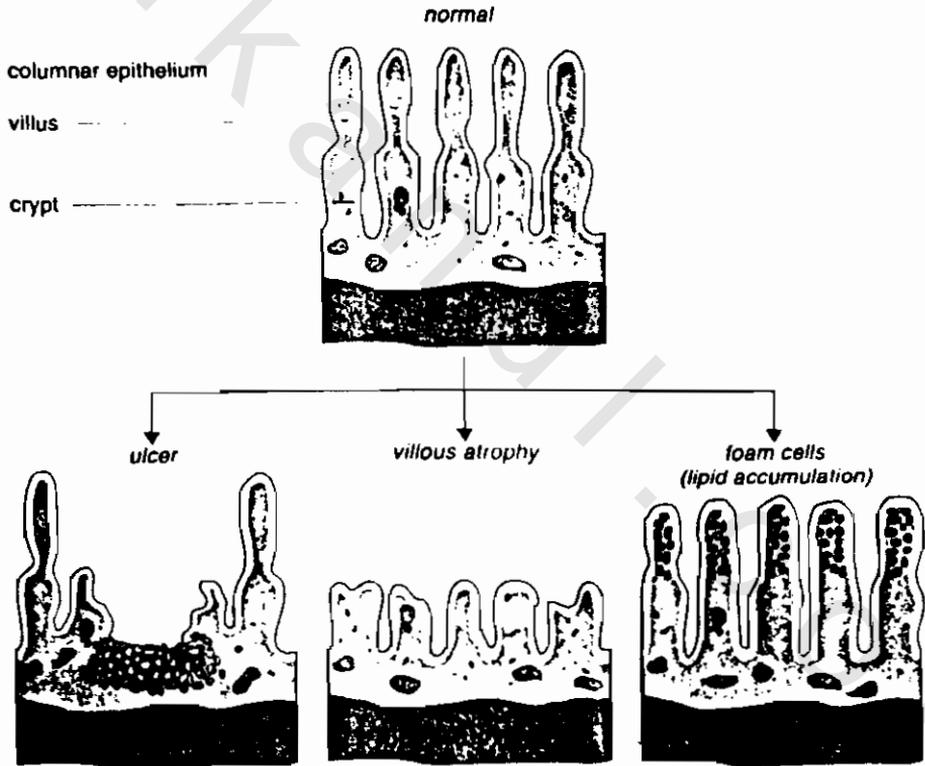
٥-٣-٣- و تتطور التغيرات المرضية في الأمعاء الرفيعة (Small intestine):
عندما يضطرب الاتزان الفسيولوجي المعقد والنتائج أساسا في التغيرات
الوظيفية و التي تشمل فقد زائد للسوائل أو لللايكتروليتات أو لكلاهما و
الإمتصاص الغير عادى (Mal absorption) و القي و الإسهال . ومن الوجهة
العملية فإصابة القرحة أقل عمومية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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

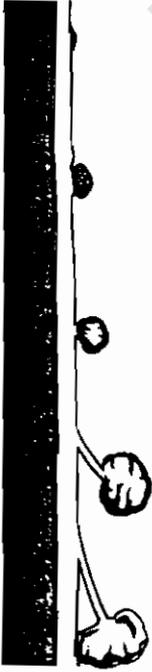
٥-٣-٤-والتغيرات المرضية الشائعة في الأمعاء الغليظة نتيجة التعرض للمواد الغريبة تكون مشابهة لمثيلتها بالمعدة والأمعاء الدقيقة ،فالعقاقير اللاسترويدية المضادة للالتهاب(NSAID) وبعض العقاقير والكيماويات الأخرى تسبب قرح و تآكل ومع الوقت ينتشر التهاب القولون (Colitis) وربما يؤدي الأخذ المزمناً لها الى فرط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

٥-٣-٤-١-التهاب تقرحي(Ulcerative colits) وهو مميز للالتهاب المزمن لطلانية القولون فتظهر أخاديد القولون فساد وموت خلوي مع احتواء الأخاديد والغلالة الرقيقة على خلايا حبيبية كما يؤدي الالتهاب الحاد في الأخاديد الى تقرح. وفرط الأستساخ المعاد توالدة(Regeneration Hyperplasia) فغالبا ماتلاحظ بينما الديسبلاسيا والورم السرطاني أقل شيوعا وفي بعض الأحيان

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

٥-٣-٢-٤-٦ وقد تتكون كتل ورمية بصورة نتوءات أو أنابيب على مخاطية
القولون والمستقيم (Colorectal & Tubular adenoma) ويزداد ظهور هذه الحالات
بتقدم العمر.

adenomatous
polyp



invasive
carcinoma



polypoid
carcinoma



papillary
adenoma



شكل رقم (١-١٦) : أمثلة أورام القولون

٦- البنكرياس (Pancreas) :

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

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

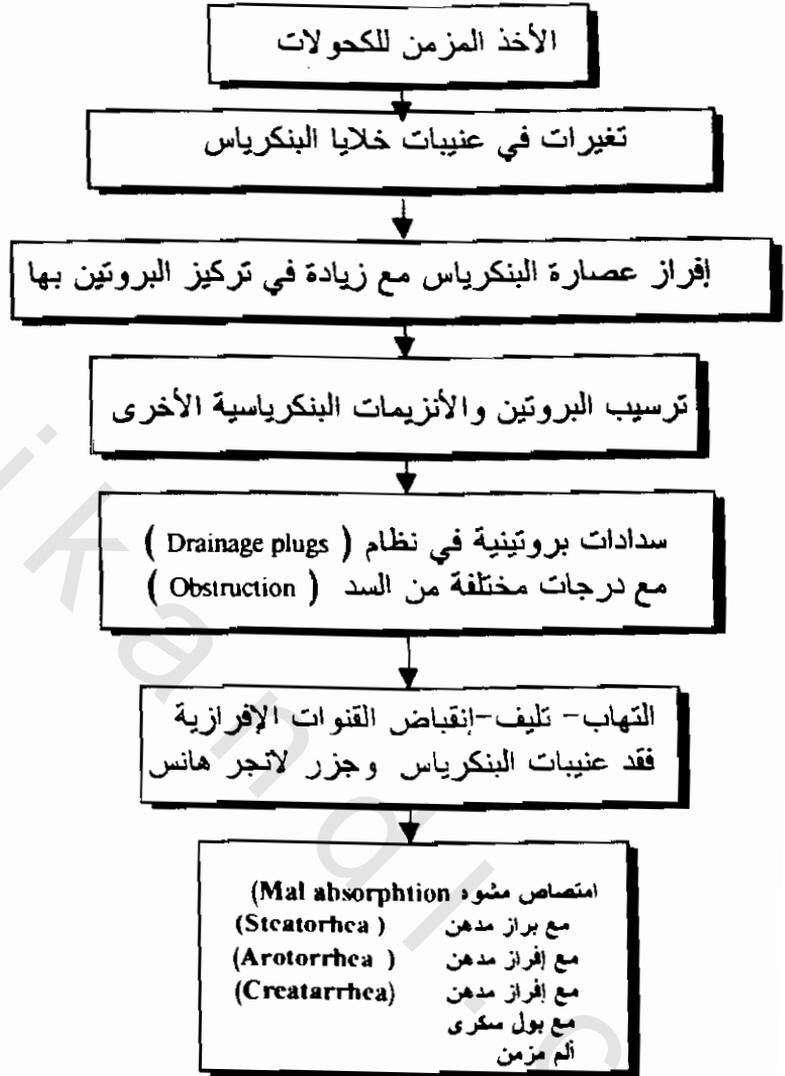
٦-٢- ويتأثر البنكرياس بالمواد الغريبة والجدول التالي رقم (١-١) المؤيدة لأضرار البنكرياس ، فيحتوى قول الصويا الخام مثلا على مدى من البروتينات مثل مثبطات أنزيم التريسين (Trypsin) كما يسبب زيادة في تخليق البروتين في البنكرياس ويثبط إفراز الأنزيمات فمثبطات أنزيم التريسين في القول تزيد الإفراز الأنزيمي للبنكرياس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

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

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

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

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



شكل رقم (١٤-١) : رسم تخطيطي يمثل عمليات التهاب البنكرياس بواسطة الكحولات