

الباب الخامس

تقسيم السموم و الملوثات البيئية

تبعاً

لمكان إصابتها للكبد

obeikandi.com

مقدمة

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

وتتضارب الوظائف الكبدية فاذا ما حدث تداخل 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 المراري (chole static) أو اضرار مزمنة مثل الالتهاب الكبدي المزمن و موت موضعي (تتكزز) تحت حاد بالكبد او يتدهن (steatosis) أو تسفر الدهون (phospholipidosis) أو التليف (cirrhosis) ، أوأذى بالاووعية الكبدية (hepats vascular lesions) أو أورام (Tumors) أوأضرار ورمية محبية (granulomatous lesions) .

الفصل الأول

١- كيمويات تسبب تغيرات بالخلايا الكبدية :

١-١-١ موت خلايا الكبد

١-١-١-١ تلف الميتوكوندريا

١-١-٢-١ تلف الليسوسوم

١-١-٣-١ تثبيط تخليق البروميد

١-١-٤-١ الارتباط مع الجزئيات الكبدية

٢-١ تراكم الدهون

١-٢-١-١ تخليق وافراز الجليسريدات الثلاثية

١-٢-٢-١ اضطراب الوظيفة الكبدية :

١-٢-٢-١-١ زيادة تخليق الاحماض الدهنية

١-٢-٢-٢-١ خفض أكسدة الاحماض الدهنية

١-٢-٢-٣-١ نقص انتاج الليبوبروتينات

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

١-٢-٢-٥-١ تثبيط تخليق البروتين

١-٢-٢-٦-١ التداخل مع الميثونين والكوبلين

١-٢-٢-٧-١ اتحاد عدة عوامل

١-٢-٢-٨-١ التداخل مع تخليق البروتين

كيمائيات تسبب تغيرات في الخلايا الكبدية

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

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

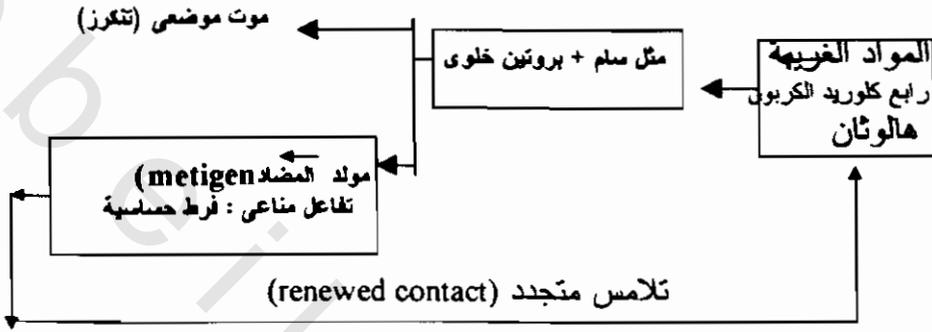
المرض	العلة (الاضطراب)
التهاب كبدى حاد (acute hepatitis)	أيسونيدازيد (isoniazid) ، ريفامبيسين (rifampicin) ميثيل دوبا - ميتوتركسات - سيكلوسبورين (أ)
التهاب كبدى شديد	أسيتامينوفين - هالوثان
التدهن الكبدى (steatosis)	تتراسيكلين - ميتوتركسان
احتباس الصفراء (cholestasis)	هرمونات جسنية (استيروجين) اندروجين (androgens) بروجيسترون (progesterone) - كلوروبرومازين (chloropromazine) - تولبيوتاميد (tolbutamide)
التهاب كبدى مزمن (chronic hepatitis)	أوكسى فينيساتين (oxyphenisatin)
تليف كبدى	استرويدات مثبطات التبويض (ovulation inhibitors) الكالويدات البيروليزيدين (pyrrolizidin alkaloids)

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

امتصاص وتحول حيوى للمركب الاصلى الاولى حيث يتحول لممثلات بسيطة كما فى ايونات النترنيم والكاربين فترتبط تساهميا مع الجزئيات الكبيرة كالبروتينات والاحماض النووية والعوامل المساعدة واللييدات والسكريدات العديدة ومن هنا تتداخل مع وظائف الخلية. ويساهم فى هذه التحولات الحيوية نظام الميتوكروم ب٤٥٠- مونواكسجينيز وعملية الحث الحيوى بمعاملة سابقة بالفينوباربيتال أو ٣- ميثيل كولانثرين.

١-٣- 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 التلانيك . 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 (١-٥): السمية الكبدية المباشرة والوسيطات المناعية

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

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

١-٤-٢-آليات المناعة (Immunological mechanisms) :حيث يمكن للمادة الغريبة او أحد ممثلاتها الارتباط بمكونات الخلايا الكبدية وهنا تظهر صفات مولد المناعة (antigen) والذي 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) والذي 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 تدفق أحماض الصفراء أو لفقده 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 (antithyroid) 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 - 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 كبدى (Hepatitis). ويمكن التنبؤ بحدوث هذه التغيرات أو تكرار حدوثها بالعديد من الحيوانات المعرضة للمرة الثانية (Reproducibility). ويعد هذا الضرر من أحسن نماذج الاصابة 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 ايض حمض الريبونيوكلريك (RNA) أو حمض الديزوكسى نيوكليوليك (DNA) أو نتيجة انتاج بروتين ضار بالنواة أو بالاندوبلازم الشبكي أو فى الليسوسوم فيتحلل ذاتياً لأستنزاف الأدينوسين ترى فوسفات (ATP) واليوريدى ترى فوسفات (UTP) أو لعدم أتران بين الصوديوم و البوتاسيم بين خلايا الكبد والدم .

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

والفوسفور والداى ميثيل نيتروز أمين والداى كلوروايثيلين والبيريليوم والبيروليزدين (Pyrolyzidine) والسيلينيوم (Selenium) فلو حظ ارتفاع تركيز السيلينيوم بافراد جنوب افريقيا و فلسطين وكندا وفنزويلا وروسيا و ايرلنده حيث يوجد أقصى تركيز فى الكبد (١٥ ملج) بينما تحتوى البلازما على ١٥٠ ميكروجرام/لتر ووجوده بالانسان يقيه مرض الكيشان (keshan) الهادم والمنكرز لخلايا الكبد. ويدخل السيلينيوم بانزيم الجلوتاثيون بيرواكسيدز 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 (املج) معتمدا فى ذلك على البروتين المرتبط معه الاليومين (Metallothionine) وبألية غير واضحة للآن ولكن لامتصاص 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 أوكسيدز و الأسكوربيك أوكسيدز و التايروسينز واليوريكيز وضرورى لعمليات تمثيل الطاقة وتكوين الهوجلوبين كما يحسن امتصاص الحديد من خلايا جدر الامعاء وتحركه من الكبد للبلازما لبناء الهوجلوبين. 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- تلف الليسوسوم (Lysosomal damage) :نتيجة موت الخلايا به للتسمم برابع كلوريد الكربون أو الايثيونين أوالداى ميثيل نيتروز أمين أوالفوسفور أوالبروتيوم وليس بزيادة افراز انزيمات الليسوسوم حيث تنفرد بوقت متأخر من حدوث التسمم .

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

وبعد تثبيط تخليق البروتين يختفى السيتوبلازم القاعدى وتظهر الفجوات السيتوبلازمية (رابع كلوريد الكربون). كما يظهر الاندوبلازم الشبكي غير طبيعي مع إرتخاء جدر الخلايا وعدم تحديدها (كما يظهر عقب الحقن بالداى ميثيل نيتروزامين والداى ميثيل أمينو بنزين ومركبات الأزو و النيو أسيتاميد و الجلامتوز أمين و الايثيونين) .

كذلك يثبط 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 الالبيومين أو الغيروينوجين ولا يثبط انتاج (RNA) أى أثره على الريبوسوم غير عكسي بعكس ما يحدث مع الايثيونين والنيورميسين وهو ما يفسر موت الخلايا الكبدية .

١-١-٤- الارتباط مع الجزئيات الكبدية (Binding by macromolecules): فالأيض الكبدى لا يؤدي لتكوين مركبات حاملة 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 بتثبهه النظام الخلوى للأعاقفة فيكون الضرر موضعى (تخطيط السيتوكروم ب-٤٥٠ والشبكة الاندوبلازمية) 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 لاعاقة 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 ثلاثيه (بالاضافة الى الفوسفوليبيدات والكوليسترول وأسترته المرتبطه بالجلوبيولين كحامل) لتعطي ليوبروتين منخفض لكثافة جدا (Very low Density Lipo protein: VLDLP) وهنا يتمكن الكبد من خراجها للدم ثم يعيد الكبد سيكلة البوبروتين المستعمل فى الليوبروتين منخفض لكثافة كمسار مساعد لوجود الاتزيمات الضرورية لذلك الكبد ، شكل رقم (٥-٢) .

و يمسك 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% دهن 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 تتصف الخلية الخلايا البرانشيمية لكبد هنا بوجود حويصلات (vacuoles) مستديرة فارغة مضيئة فى السيتوبلازم 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 ، جدول رقم (٥-٢) والذى يعطى العديد من الأمثلة للمواد الكيمائية والعوامل التى تحت الدهن .

وغالبا ما يكون التدنن الحادئ نذير لأضطرابات أكثر خطورة كما فى حالة الايتانول و الميثوتركسات 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 والناجة 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 - داى ايتيل أمينو اتيوكسى هكساستيروول كعقار موسع للأوعية القلبية كذلك عقب تعاطى للكاتيونات الأمفوفيلية (Amphophilic Cation) لتفاعلها مع فوسفوليبيدات الخلايا وعلية يحدث 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 الادرينال والتى تتشطها بتفرد كمية من الكاتيكل أمين وعلية ينعكس مستوى الجليسريدات 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 الجليسريدات الثلاثية من الكبد لنسج آخر .

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

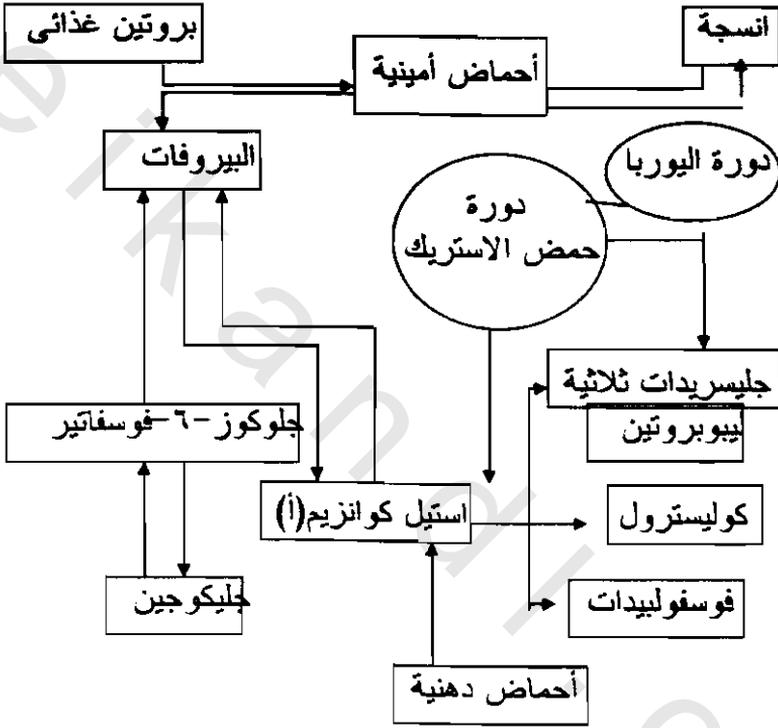
تحدث التدهن :

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

وعليه فتطور التدهن (steatosis) الكبدي كنتيجة :

١-٢-١- لعدم 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 ثاني وهو أن افراز الليبوبروتينات المتكونة يكون منخفض (impeded) والشكل التالي رقم (٥-٢) يوضح المسارات التمثيلية للبروتينات والسكريات والليبيدات



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

والدهون في الكبد

وعندما تكون وظائف الخلية الكبدية عادية فإن التدهن ربما يتطور كنتيجة لزيادة الأمداد بالأحماض الدهنية الغير ماسترة والتي يمكنها الانتقال والارتباط بالاليومين ويكون منشأها الخلايا الدهنية (Adipocyte: Fat cell) .

وتتفرد الدهون في الدم كنتيجة لنشاط الليبيز الموضعي والمتحكم فيه بواسطة مستوى الاديوسين مونوفوسفات الحلقي (cAMP) ، فمستواه في الخلايا الدهنية يرتفع إذا ما نبهه أنزيم أدينيلات سيكليز (Adenylate Cyclase) أو ثبط أنزيم (cAMP-Phospho diesterase) .

كذلك فالغذاء دائما ما يمد بالدهون خاصة تحلل الجليسيريدات الثلاثية مائيا لأحماض دهنية غير ماسترة تؤخذ بالخلايا الكبدية. والانتظمة الغذائية الغنية بالدهون (Hyper lipidemic) والناجمة في الفساد الدهني بالكبد غالبا ما يصاحب بأخذ غير مترن من مكونات أخرى مثل أخذ البروتين المنخفض نسبيا.

ويؤدي تعاطي الفينوباربيتال لزيادة سريعة في امتصاص و انتقال الأحماض الدهنية الغير ماسترة وهو ما يؤدي لتدهن الكبد و الأخذ المزمّن للفينوباربيتال يؤدي لتدهن الكبد من خلال زيادة تخليق الجليسيريدات الثلاثية الناتجة من زيادة في انتاج الاحماض الدهنية الغير ماسترة من أستيل كواتريم (أ) و بعد كل هذا والفينوباربيتال ينشط (SER) .

١-٢-٢-٢-اضطراب الوظيفة الكبدية :حيث توجد اسباب عديدة لأضطراب الوظيفة الكبدية كالزيادة في نقل تركيزات البروتين بالفينوباربيتال والمؤدية لتدهن الكبد واهم أسبابها :

١-٢-٢-٢-١-زيادة تخليق الأحماض الدهنية الحرة : فتدهن الكبد ربما ينتج من زيادة تخليق الاحماض الدهنية الحرة من الأستيل كو أنزيم (أ) . فأى زيادة ربما بسبب نقص في الأحماض الدهنية الأساسية أو تسمم كحولى حاد أو نقص في الثريونين (threonine) أو تعاطي الفينوباربيتال .

١-٢-٢-٢-٢-٢-١-خفض أكسدة الاحماض الدهنية : فالفسفور الابيض والايثونين (ethionine) تسبب تدهن بواسطة انخفاض في أكسدة الاحماض الدهنية فتتقص الكولين له نفس التأثير كذلك فعدة فيتامينات (نياسين Niacin)

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 الكبدى 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 فى تخليق الليبوبروتين . كما أن بعض الفوسفوليدات تلعب دورها الهام فى اتحاد الأجزاء الهيدروفيلية والهيدروفوبية للجزئيات الكبيرة من الليبوبروتين . و الفوسفوليبيدات الأقل إتاحة هى الأقل تكوينا لليبوبروتين . فعلى سبيل المثال يختص تخليق الليستين 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 الميتوكوندرية 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 تركز موضعى .

١-٢-٢-٥-تثبيط تخليق البروتين : بعض المواد الكيماوية 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 ريبونيوكلريك (Amino Acetyl t-RNA) كذلك تثبيط بيورومييسين (puromycin) والتراسيكلينات ارتباط حمض الريبونيوكلريك الناقل الى تجزئيات 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: يحث رابع كلوريد الكربون التدهن الكبدى ويسبب اتحاد عدة عوامل . ففي الحيوانات التجريبية الصائمة فان رابع كلوريد الكربون قادر على خفض تركيز الجليسيريدات الثلاثية فى البلازما خلال ٣٠ دقيقة . وبعد ساعتين من تعاطى رابع كلوريد الكربون فان الجليسيريدات الثلاثية فى خلايا الكبد يمكن ملاحظتها كذلك رابع كلوريد الكربون على تراكم الاحماض الدهنية خلال :

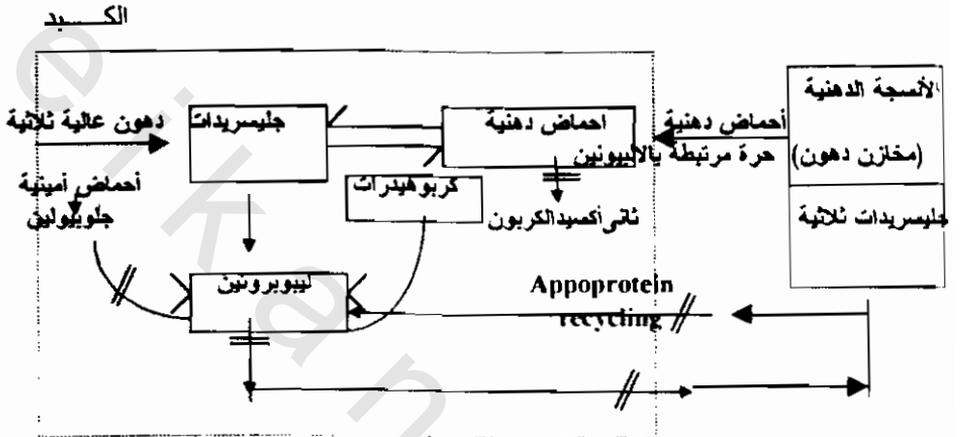
• يتطور تراكم الجليسيريدات الثلاثية وهو ما يفرى الى انخفاض افراز الليبوبروتين يتداخل مع نظام (tubulin) وهذا النظام هو المسئول عن نقل الليبوبروتينات و يلعب ضغط الأوكسدة دور هام فى هذه العملية وهو ما يسبب زيادة الإمداد بالاحماض الدهنية الغير ماسترة (NEFA) .

• 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) يؤدى لأضطراب فى تخليق البروتين من خلال عملية إزالة الأمين (De amination) للأحماض الأمية كالأسباراجين وهذا ما يحدث على وجه الخصوص فى حالة النشو الوريدى بالخلايا .كما يلاحظ تدهن كبدى فى حوالى ٥٠ - ٩٠ % من المرض.

ويؤدى رابع كلوريد الكربون و الأيثونين والفوسفور 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 للأيتيونين فيؤدي لانخفاض الأدينوسين ترائي فوسفات (ATP) فتفقد 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 الجليسيريدات الثلاثية وعلاقتها بتدهن الكبد وتوضح

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 الشذوذ لاحتمال تكوين الحمض الدهني زيادة تكوين الجليسيريدات الثلاثية كأحدى أسباب تدهن الكبد (فالحقن بالبرازولين يمنع تدهن الكبد لتثبيط 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 يتوازي تراكم الجليسيريدات الثلاثي بخلايا الكبد مع ليبيات البلازما والبروتين الدهنى بالبلازما .

وتشير الادلة بان الايثيونين ورابع كلوريد الكربون يسبب هبوط مستوى اليوبروتين ويبدو أن جزيئى 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 لانتقسام الخلية وهنا يكون السؤال : هل زياده تراكم الدهون مدمر فى حد ذاته ؟

الفصل الثاني

كيمويات تسبب احتباس (ركود) الصفراء

بين

المرارة و الكبد

obeikandi.com

كيمائيات تسبب الصفراء بين المرارة والكبد (Intrahepatic Cholestasis):

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

وعليه فتطور أحتباس 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 الحيوى ريفا أميسين (Rifampicin) حيث غدت زيادة في كمية البيلروبين الموجود وبدون أى أذى كبدي .

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

أما الخلايا الملتهمة وحيدة النواة فترتشح ويحدث التهاب نشط في قناة الصفراء مع تزايد (proliferation) ربما يحدث في الثالث اليايى ثم يحدث تليف يابى وربما يتطور لتليف مرارى إذا ما امتدت حالة الاحتباس .وتكون الشواهد هي زيادة مستويات مكونات الدم و التي تفرز عاديا فى 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 رمادى مصفر في الحالات الشديدة تنتفخ الكلية ويشحب لونها نتيجة لوجود البيلروبين فى قنيات 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 الكولر برومازين) أو ناتج عن اضطرابات متباينة وهو ما يحدث بعد تعاطي مانعات الحمل (Contraceptives) كالاستروجينات (Estrogens) [و التى تثبط أو تخفض أحماض المرارة والمعتمدة على سريان المرارة فى الكبد تثبط $Na^+ / K^+ - ATP\text{-ase}$ وذلك بزيادة نفاذية الإتصالات 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).

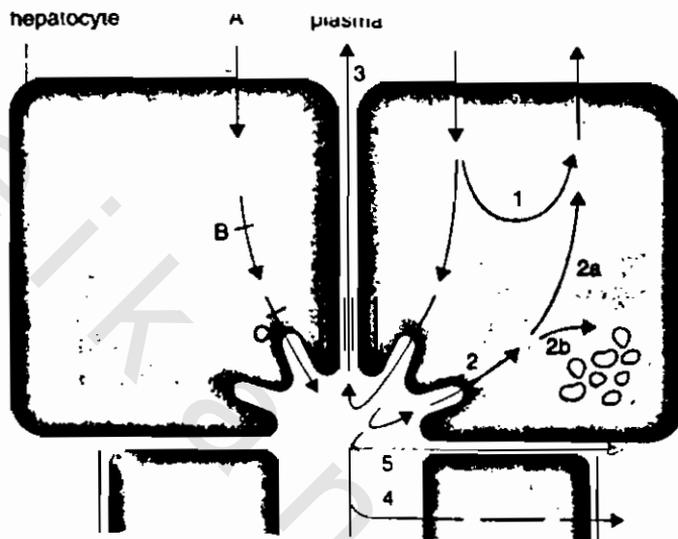
٢-٤- ويلاحظ أن الثيودين المدمج بالحمض يسبب تغيرات حادة بوظيفة الكبد وذلك لنقص فجائى فى تدفق الصفراء وافراز الحمض المرارى فيتوقف تدفقها وهى ظاهرة ثانوية وعادة ما يعود تدفقها عاديا خلال ٦ ساعات .

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

وقد يكون إحتباس 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 α - ناففثيل ثيوسيانات.

كذلك لوحظ بعد معالجة غشاء القنيات (Canalicular membrane) بواسطة هرمونات نور-ايبستيرون (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 ١٠٦ ، أبتيا أسترايول حدث تمدد بقناة الصفراء ونقص في الخملات الدقيقة ، أما هرمون الاسترايول والمفرز بالمبيض فأدى لتدفق 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 بإفراذ فى البلازما (٢-١) او دخولها فى حويصلات جولجى
- ٣- إنتشار المراره الى البلازما خلال الاتصلات المحكوميه وأخذ المواد من المراره خلال الخلايا الطلايه (٤) أو خلال الفراغات بين الخلايا الطلايه (٥)

obeikandi.com

الفصل الثالث

الكيمويات المسببة لالتهاب وتليف وموت
الخلايا الكبدية

obeikandi.com

كيمياويات تسبب التهاب و موت الخلايا الكبدية

١-٣- 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 بالسيتوبلازم 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 الذوباني (lequifactive necrosis).

٢-٣- والتغيرات النووية مثل التكثف 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 .

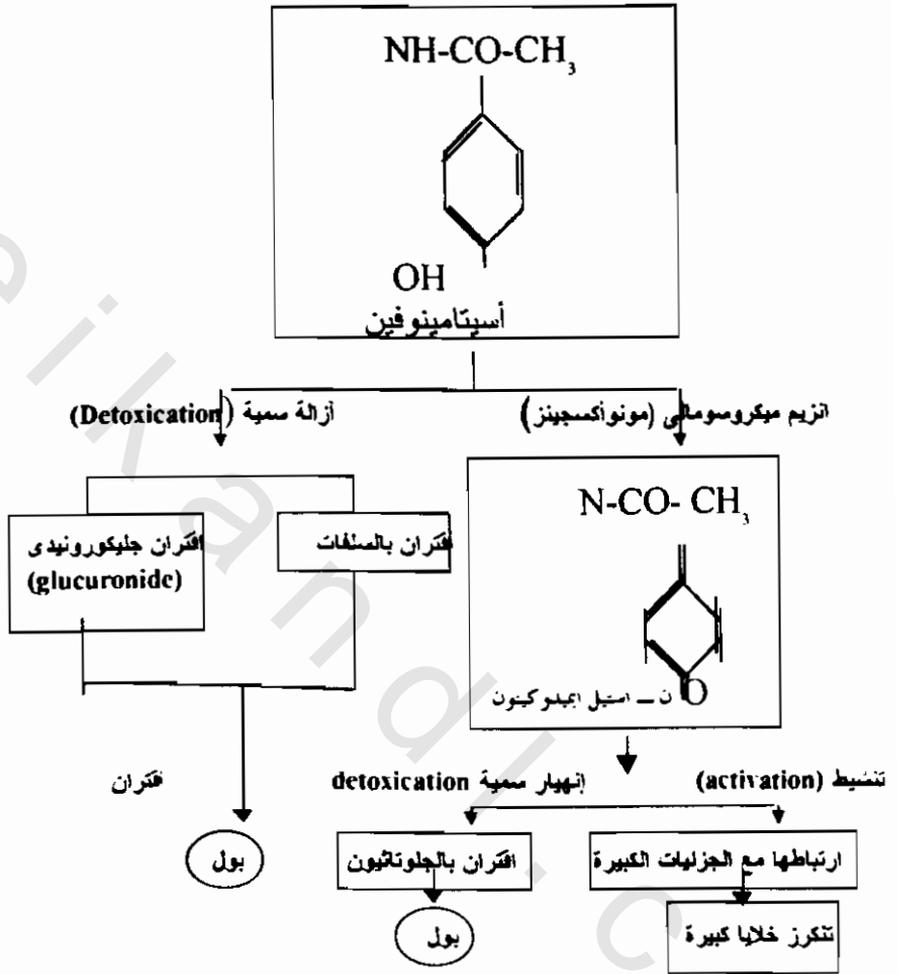
وعموما يظهر الكبد بحواف مستديرة وبلون باهت وملمس طرى وهو ما يعتمد على مكان الفساد وتوزيعه في الأسنة. وربما يكون سبب التغيرات الهيدروبية (Hydropic) هو زيادة تراكم الجليكوجين أو انتفاخ واضح أكياس (Cisterane) الاندوبلازم الشبكي. وأحسن مثال للمواد الكيمائية التي تحدث مثل هذا الأثر الهالوثان (Halothane).

٣-٣- والموت الموضعي (تتكزز) بيرانشيمية الكبد ينتج بتأثر العديد من السموم والمواد الغريبة وبعض العوامل الخطرة الأخرى، وغالبا ما تواجه تلقائيا بالفساد البالوني والتدهن. وعادة ما يكون التفاعل الملتهم (phagocytizing) ثانوي وبواسطته خلايا الاندوسليال الشبكية (خلايا Kupffer والخلايا الملتهمة). وتشوهات عديدة بأنوية الخلايا الدم البيضاء (Poly morphonuclear) وهذه الخلايا تأخذ حطام (depris) الخلايا الكبدية. أما الخلايا فعليا 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 والكوكابين (Cocaine). وقد يتبع التتكرز نشاط تكاثرى مبيتوزى إذا ما كان الكبد قادر على هذا النشاط كما يلاحظ أيضا تفاعلات تليفية مع التهاب حول الاستروما المحيطة .

٣-٥- وقد يكون التتقيط (Apoptosis) بصورة أجسام فى الكبد كنوع من الموت الموضعى (التتكرز) وهو تسمم خلوى مباشر (كما يحدث مع رابع كلوريد الكربون والساليسيلات و الاسيئا مينوفين والتترا سيكلينات وموققات السل (Tuberculoistatis) 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 (LD₅₀) ٣٣٨ ملج/كج (بينما تكون تحت الجلد (IP) ٥٠٠ ملج/كج) تثبط الأقتران بالسلفاثيون والجليكوروبيد ، وتتحول كمية محددة من الأسيئامينوفين بنظلم الانزيمات الميكروسومالية لممئل سام وتتهار سمية بالأقتران 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) .



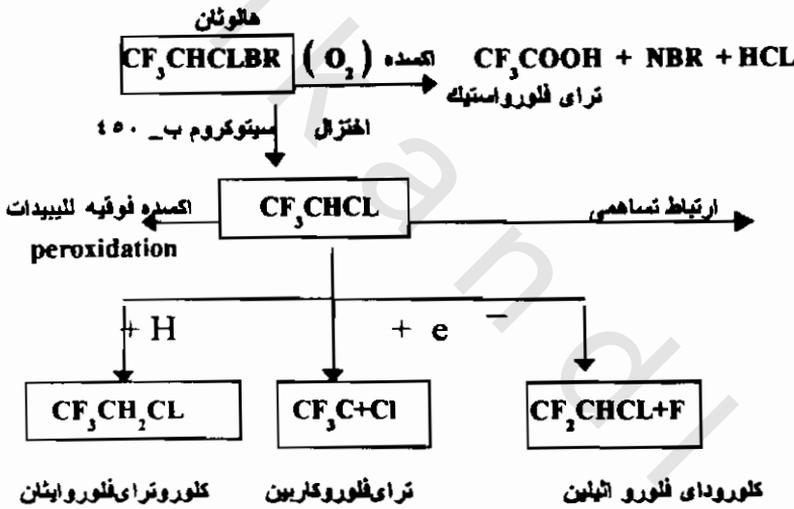
شكل رقم (٥-٥) : تمثيل مركب الأسيتامينوفين وسميته الكبدية

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

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

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

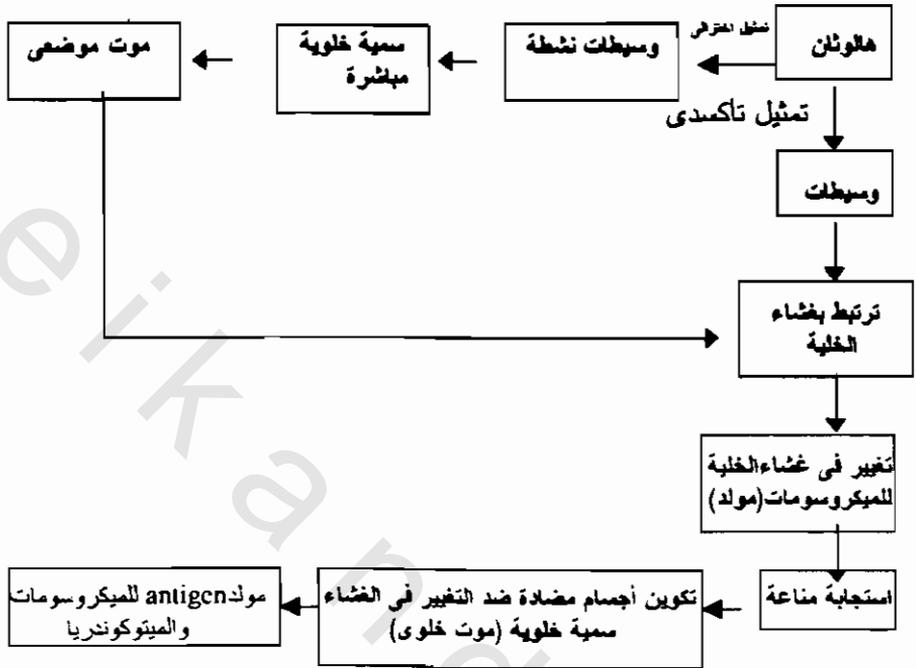
ويتحول الهالوثان أوليا بطريقة الأكسدة إلى مركب شديد الخطورة وهو حمض ترأى فلورواستيك كما بالشكل التالى رقم (٦-٥)



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

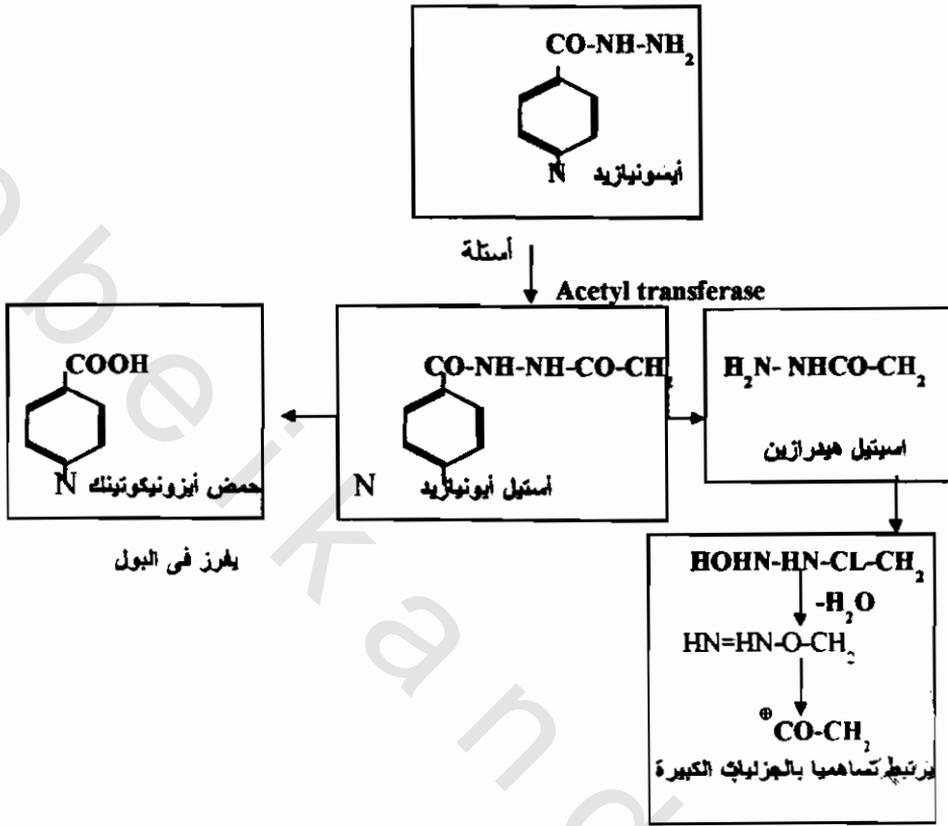
كما يختزل بعض الهالوثان بتمثيله هوائيا بالاختزال والمسار الأخير تنتج عنه مواد وسيطة مسنولة عن الأذى الكبدى (Fesiers) و الذى يمكن حثه. وبعد مسلك الأكسدة أهم من مسار الاختزال والشكل التالى يوضح الشرح المحتمل للتداخل بين مسارى الأكسدة و الاختزال فى تطور المناعة المعتمدة على السمية الكبدية فاتحاد السمية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

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



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

أما بالنسبة لتمثيل إيسونيازيد (Isoniazid) بالأستلة المتبوعة بالتحليل المائي معطية حمض إيسونيكوتين (Isonicotinin acid) وأستيل هيدرازين حيث يتحول الأخير بنظام انزيمات الميكروسومال لممثل نشط يسبب موت موضعي بخلايا الكبد وعليه فالمواد التي تسرع تمثله في منتهى الخطورة كذلك الحال عند أخذه مع ريفامبيسين كمنشط أنزيمي يزيد من خطورته في تركز الكبد ، شكل رقم (٨-٥) :

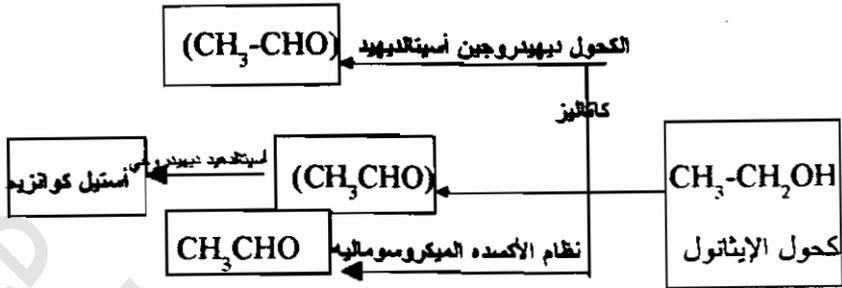


شكل رقم (٨-٥) : مراحل تمثيل إيسونيازيد

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 انزيم كحول ديهيدروجينيز) للميتوكوندريا و السيتوسول ، 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

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



شكل رقم (٩-٥) : تمثيل كحول الايثانول

ويلاحظ أن زيادة معدل (NAD⁺ / NADH) الناتجة من التحولات تسبب تخليق الجليسيريدات الثلاثية كما أن دورة حمض الستريك تبطئ نسبياً حتى أكسدة الاحماض 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) لمدمن 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 المتكتم للأذى المزمن بالرغم من الغذائية الصحية والامتناع (Abstention) عن الكحول. فالكحول يسبب تمثيل تنشيطى و يستخدم

الأكسجين بقوة أكثر النتيجة (اختزال PO_2 حول الوريد المركزي) و لهذا فالهيبوكسيا والتكرز وتكوين الكولاجين تحدث أولاً 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 المعملية مرة أخرى عند التعرض لها (Not-Reproducibility). ونسبة حدوثها منخفضة حيث يصاب بها عدد قليل من أفراد المجموع المعامل بها .

٤ - التليف الكبدي (Cirrhosis):

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

ومنشأ التليف غير مفهوم وقد يؤدي تغير الأوعية بخلايا الكبد دور مساعد في الكشف عن التليف الذي 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 التي يتعرضها للهواء الجوي تتحول للون الاحمر فالبنى . وزيادة الحديد عن ٣.٠ مللج /لتر (٣.٠ جزء في المليون) يؤدي لعسر هضم و أمساك ، وتحتوي بعض مصادر المياه الجوفية على تركيزات تصل ٥-٧ مللج/لتر (٣-٧ جزء في المليون) .

الفصل الرابع

ملوثات بيئية و سموم و كيماويات

تثبط

تخليق البروتين

obeikandi.com

الملوثات البيئية والسموم و الكيماويات المثبطة لتخليق البروتين

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

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

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

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

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

(الايثيونين - داي ميثيل نيتروز أمين - رابع كلوريد الكربون ثيوأسيتاميد - جلاكتوز أمين) ولكن يعترض على ذلك حيث :

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

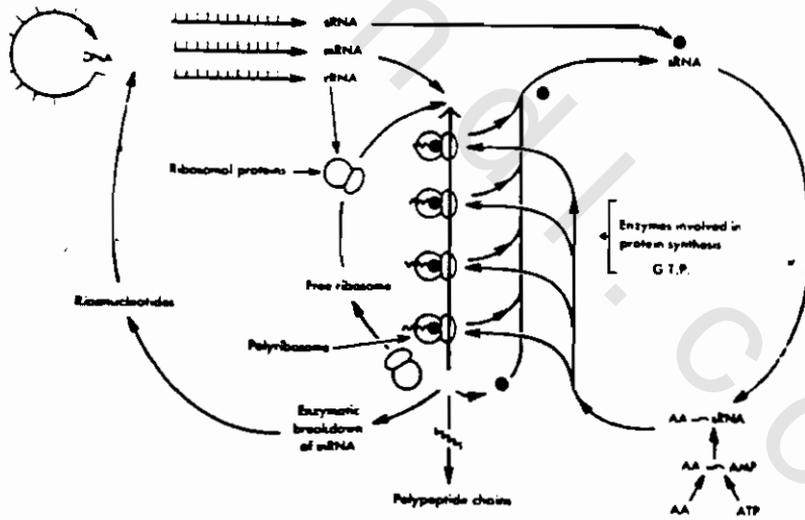
٤-٢-٢-٢ اليريليوم يسبب تتركز موضعي ولا يثبط البروتين.

٤-٢-٣ الايثيونين يمنع اندماج الحمض الدهني بالبروتين الميكروسومي فيحل الايثيونين محل الميثيونين ويتكون أدينوسيل أيثيونين كبريتي ويتكون (S-Adenosyl ethionine) و الذي يعطى الأدينين الخلووي فيبقى معدل سرعة أدينوسين تراي فوسفات و يثبط حمض الريبونيوكلريك (RNA) فيتراكم التراي جليسريد بالكبد خلال ساعة .

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

٤-٢-٥- يتأثر تكوين البروتين لفقد حمض الريبونوكليك المرسل (m-
RNA) من البولي ريبوسوم لميثله الحمض ، شكل رقم (٥-١٠).

٤-٣- وتحمى المعاملة المسبقة بالسكلوهكساميد الفئران من تغيير
الريبوسومات عند المعاملة بمركب رابع كلوريد الكربون خلال مدة تأثيره على
الاندوبلازم الشبكي هو ما يفسر بجهد رابع كلوريد الكربون على تكوين
البروتين على الريبوسوم ذو الوحدة المنفردة وليس على البولي سوم
بالإضافة الى ان ضرر تكوين البروتين الناتج عن التسمم يكون معكوسا
بخلاف ما لوحظ مع الايثيونين 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 الريبونوكليك المرسل على تكوين

البروتين .

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

obeikandi.com

الفصل الخامس

ملوثات بيئية وسموم و كيمائيات
تسبب سرطان الكبد

obeikandi.com

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 ترازى كلوريد أو البيوتانول أو البيوتان). .

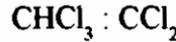
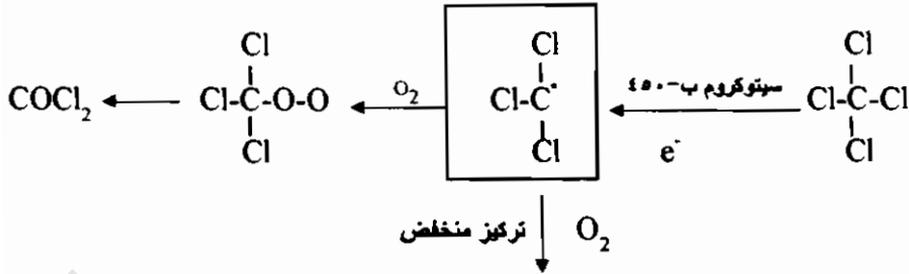
كذلك يساعد حمض السكر التجريتى (Alloxane) أو الأستربتوزوتين (Streptozotin) على زيادة التسمم الكبدى الناشئ عن رابع كلوريد الكربون وتفسر الاجسام الكيتونية داخل الكبد بعدم انضباط السكر بالدم فيشجع عملية التنشط البيولوجى أو يحدث تغير فى القابلية مع الجزئيات بطريقة تشبه تلك المقترحة لتفسير رد الفعل الخاص بالأسيتون 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 المخلقة (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 الداي ميثيل أمينو آزوبنزين والاستيل أمينو فلورين والجلانكوز 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 استُخدم كمركب نموذجى لأبحاث السمية الكبدية والتسمم الخلوى فتأثيره يظهر من خلال تكون الشق الحر (Free radical) والمتكون خلال عمليات الأختزال التى يتوسطها السيتوكروم ب-٤٥٠.

حيث يتحول رابع كلوريد الكربون إلى الشق ترازى كلورو ميثيل (C) Cl_3 والشق ترازى كلورميثيل بيرواكسى $(CCl_3 O_2)$. وهذه الشقوق نشطة للغاية وفترة بقاءها قصيرة، شكل رقم (٥-١١):



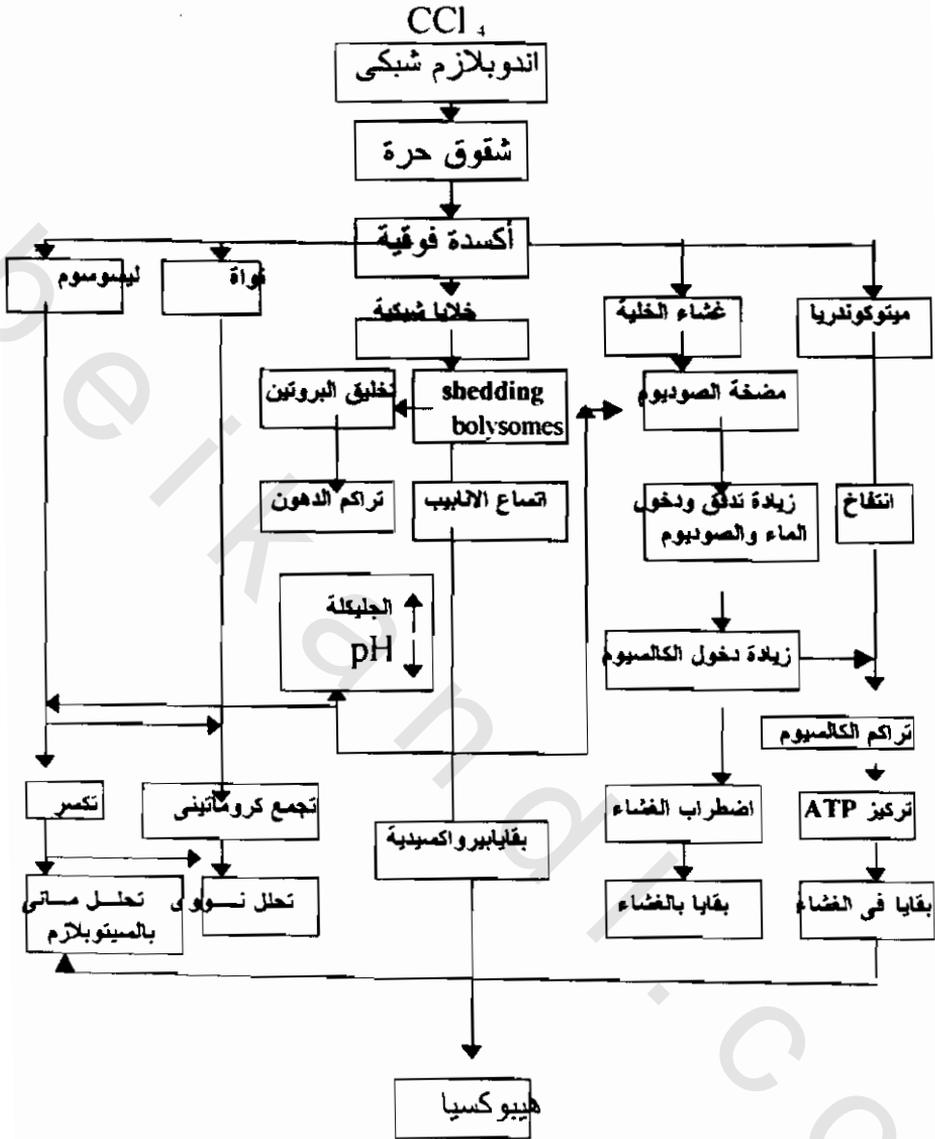
شكل رقم (١١-٥) : تكوين الشقوق الحرة من رابع كلوريد الكربون

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

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

٣-٥- وتنشيط التزايد -تكاثر الخلية- (Cell Proliferation) له أهمية فى 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 التي تتطور لنشوء ورمى ضار (Malignant Neoplasia).



شكل رقم (٥-١٢) : تعاقب تأثيرات السمية الكبدية عقب الأكسدة الفوقية

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- و تشمل التغيرات فى النشاط الانزيمى ما يلى :

٦-٣-١- بعض المواد الغريبة كالسموم وكذلك مركب الفينوباربيتال تنشط نظام الأكسدة 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 المحنّنة للانزيم : وهذة المواد تحث انزيم السيٲوكروم ب-٤٥٠ ومن هنا تتبته عدد كبير من العمليات الانزيمية والتي يتوسطها أنزيم ايبوكسيد هيدروليز (Epoxide hydrolase) وانزيم الجليكورونيل ترانس فيريز (Glucuronyl transferase) و من اهم الأمثلة لهذة المواد هو الفينوباربيتال .

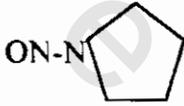
٦-٣-٤-٢- المجموعة الثانية المحنّنة لأنزيم السيٲوكروم ب-٤٢٨ : حيث يقوم هذا الانزيم بحث وتبتيه عملية هيدروكسلة بنزو- ألفا - بيرين . وأكثر المواد أهمية كمثل لذلك هو مركب ٣- ميٲيل كولاترئين .

ويرجع زيادة النشاط الانزيمى إلى الحث المتخصص للنمو فى الكبد الناتج بسبب المواد الغريبة و التي تقود لزيادة فى النشاط الهدمى الانزيمى لهرمونات الجنس و الجليكوكورتيكويدات (Glycocorticoids) وهرمونات الثيرويد.

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 .

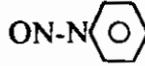
٦-٥-٥- وتعاطى المواد الغريبة والتي تحث نظام الانزيم الميكروسومالية يودى إلى ظاهرة التكيف فعند جرعة ما فإن أقصى تأثير على النشاط الانزيمى : حجم الكبد ومستوى تخليق حمض الديزوكسى : بتحصيل عليها بعد عدة أيام . وبالنتيجة فإن أتران جديد (حالة الثبات : Steady state) يصل إليها . وزيادة وزن الكبد إن كمية DNA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

٦-٦- والتغيرات التكيفية تكون عكسية (deadaptation) ومعدلها يكون متصل بمعدل الإزالة ولهذا فأیضا بفترة نصف الحياة. وفي حالة dead فإن تخليق denovo لمكونات الخلية يكون مؤقت (suppressed). كذلك أيضا فهناك زيادة مؤقتة في عدد حجم الحويصلات الملتهمه تلقائيا والمتحدة مع زيادة في نشاط الأنزيمات في الليسوسومال لهضم أجزاء من الشبكة الأندوبلازمية. والنشاط الاتزيمي 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.



نيتروفورانت

مسرطن للكبد



نيتروز هكسامثيلين أمين

مسرطن للكبد والمرئ والتجويف الأنفي



نيتروز هيتامثيلين إيمين

مسرطن للكبد والرئة والمرئ والأنف

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 فالتتبؤ بأن البيروكسيد الدهني تعيق الاستجابة للشقوق الحرة (الناشئة من الكسر المتجانس Homolytic cleavage) لرابع كلوريد الكربون) بالنسيج الاتدوبلازمي الشبكي فتهاجم قنطر الميثيلين (diens) لسلسلة من جانب حمض دهني غير مشبع لدهن ميكروسومي فينتج تغير مورفولوجي ووظيفي بالنسيج الاتدوبلازمي الشبكي أو تحوله لكلورفورم ونقص نشاط انزيم جلوكوز -٦- فوسفات ونقص في تخليق البروتين ومقدرة الكبد على تكوين وإفراز بروتين دهني منخفض الكثافة .

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

وأستنتج ان الانحلال البيروكسيدي لليبيدات غير المشبعة هو المسنول عن نشاط جلوكوز -٦- فوسفات. كما تتبع تحول رابع كلوريد الكربون لكلورفورم باستخدام ميكروسومات الكبد وبيروكسيد ومحتويات السيتوكروم ب-٤٥٠ و نشاط جلوكوز -٦- فوسفات واختبار نشاط الأمينوبيرين ديمتليز فلم يلاحظ نقص في سيتوبلازم ب-٤٥٠ بينما لوحظت زيادة في مللوبيك داي الذهب ونقص بنشاط الانزيم

٧-٣- وتغير نشاط الانزيم الميكروسومي برابع كلوريد الكربون هو تأكسد مسبق لليبيد وليس رابطة اتحاد مع رابع كلوريد الكربون المشتق من جذريات الليبيدات الميكروسومية وبالرغم من ان هذه الرابطة تطلق أصول حرة لكنها ليست المسنولة عن نقص نشاط الانزيم بل يشارك في نقص أنواع أخرى بالليبيد الميكروسومي .

٧-٤- ولقد درس التأكسد المسبق لليبيد في تولد رابع كلوريد الكربون المثبط لتكوين البروتين لذا فإستخدام مانع أكسدة يمنع ظهور الكبد المتدهن والتكزز وعلى اية حال فإن تكوين البروتين باندماج الليوسين في البروتين الكبدى لم يتغير بإستخدام مانع الاكسدة وأثناء تأكسد الليبيد لا يتضمن فشل وظيفى للمركب الخلوى .

٧-٥- ويوجد العديد من العوامل المساهمة في موت الخلية بعد تأكسد الليبيد والذي يسبب تأكسده نتاج منتشر لعامل السم الذى ليس في صورة شقوق حرة ملوثة لخلايا كرات الدم الحمراء والبروتونوا السابحة بالدم مما فتح مجال جديد لشرح كيفية تغير حالة التأكسد الدهنى المسبق .

وبدراسة العلاقة بين استجابة الجرعة والتسمم الكبدى عن الكلورفورم أكبر لوجود قناطر المثيلين مندمجة ونقص نشاط أنزيم جلوكوز -٦- 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 في استخدام التأكسد الليبيدى كميكانيكية مهلجنة تسبب الموت (Necrogenic Halogenation Hydrocarbons).