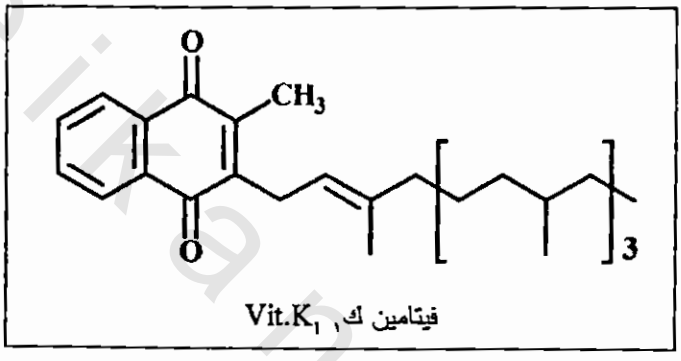
الفصل الخامس

فيتامين ك Vitamin K

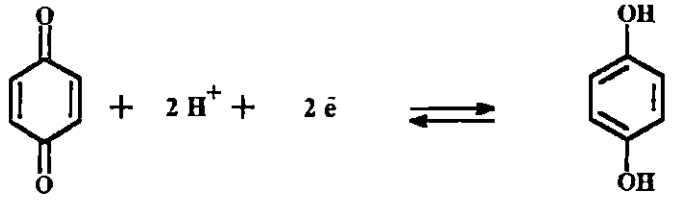
١- التركيب الكيميائى



فيتامين ك١ Vit.K_1

يتركب جزئ فيتامين ك من شقين، الشق الأول عبارة عن الشق الحلقى؛ ٤،١-ثنائى الكيتون 1,4-Diketone والذى يطلق عليه كينون Quinone، وحيث أن حلقة الكينون يجاورها حلقة بنزين Benzene؛ فيكون نظام التركيب الحلقى لفيتامين ك عبارة عن نافثوكينون Naphthoquinone. والشق الثانى مرتبط بالتركيب الحلقى وهو عبارة عن سلسلة جانبية عديدة الروابط الزوجية Polyene side chain والتى تتكون من عدة تكرارات من وحدات الأيزوبرينيل Isoprenyl units، بالإضافة إلى ذلك توجد مجموعة ميثايل على الموضع رقم ٢ فى التركيب الحلقى.

على ذلك، فيتامين ك ما هو إلا عبارة عن مشتق كينونى Quinone derivative. ومن ثم، التركيب الحلقى فى جزىء فيتامين ك كما هو واضح عبارة الصورة المؤكسدة Oxidized form للفيتامين. ويمكن لهذا التركيب أن يستقبل إلكترونين متحولاً إلى الصورة المختزلة Reduced form (شكل ٥-١).

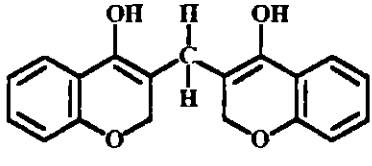


شكل (٥-١): تحول الصورة المؤكسدة من الكينون إلى الصورة المختزلة، والعكس بالعكس

٢- اكتشاف فيتامين ك

أكتشف فيتامين ك نتيجة للدراسات التى كانت تبحث فى أمر أمراض النزيف الدموى Bleeding (Haemorrhagic diseases) فى العجول Cattles المغذاة على سيلاج Silage مُصنع من البرسيم المُحلى Sweet clover، وفى الدجاج المغذى على علائق خالية من الدهن Fat-free diets.

وقد تم تحديد العامل المفقود فى علائق الدجاج بأنه فيتامين ك، أما المشكلة المتعلقة بالعجول (النزيف الدموى) فقد كانت ترجع إلى تغذيتها على علائق تحتوى على عامل مضاد Antagonist لفيتامين ك وهو ثنائى كيومارول Dicumarol (شكل ٥-٢). يوجد ثنائى كيومارول فى البرسيم الفاسد، وإذا تناولت المواشى هذا البرسيم فإنها تتعرض للنزيف من جراء هذا المركب الذى يضاد فعل فيتامين ك.



شكل (٥-٢): التركيب الكيميائى لثنائى كيومارول Dicumarol

٣- الخواص والتفاعلات

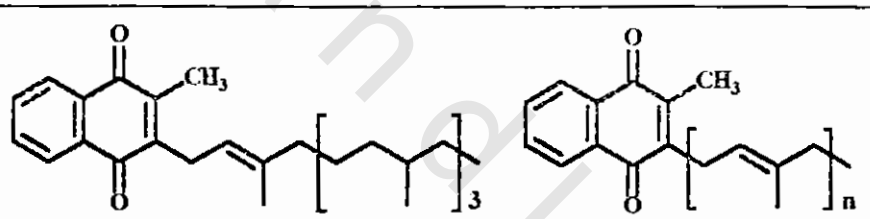
المظهر: زيت أصفر، درجة الإنصهار -٢٠°م، يذوب فى البنزين والكلوروفورم

والإيثر والأسيتون وكحول الإيثايل، غير ذائب فى الماء. ثابت تجاه كل من الحرارة والأكسدة وغير ثابت تجاه كل من الحمض والقلوى والاختزال والضوء.

٤- الصور النشطة

هناك ثلاث مجموعات من المركبات التى لها نشاط حيوى لفيتامين ك، وهى على النحو التالى:-

١) فيتامين ك١ (الفيلوكينون أو الفيتومنكوينون):- يوجد فيتامين ك١ بصورة طبيعية فى الخضراوات الورقية الخضراء Green leafy vegetables (المصدر الغذائى الطبيعى لفيتامين ك١) فى صورة نشطة لفيتامين ك والتى يطلق عليها فيلوكينون Phylloquinone أو فيتومنكوينون؛ المنكوينون النباتى Phytomenaquinone (شكل ٥-٣).



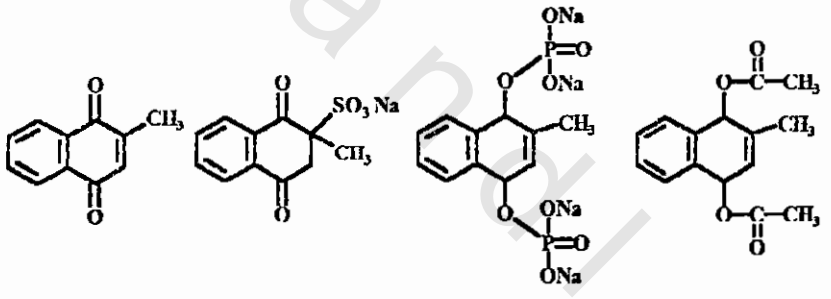
شكل (٥-٣): التركيب الكيميائى لصورتى فيتامين ك النشطتين حيوياً (ك١ و ك٢)

٢) فيتامين ك٢ (المينكوينونات):- وهى مجموعة من المركبات التى على صلة تركيبة وثيقة ببعضها البعض (متشابهة التركيب)، تختلف فيما بينها فى طول السلسلة الجانبية فقط. والسلاسل الجانبية ما هى إلا عبارة عن عدة وحدات أيزوبرين Isoprene (مجموعات برينيل Prenyl groups) يبلغ عددها ٦ وحدات (n = ٦) فى فيتامين ك٢، ولهذا يطلق عليها المينكوينونات Menaquinones أو منكوينون

عديد البرينيل Multiprenylmenaquinone (شكل ٥-٣). وتقوم بتخليق هذه المركبات البكتريا المعوية. وغير معروف لأى درجة وبأى قدر يمكن للجسم الاستفادة من هذه المينكوينونات البكتيرية.

٣) المينديون ومشتقات

المنديون Menadione (شكل ٥-٤) عبارة عن بلورات صفراء، عديمة الرائحة Odorless، تذوب بسهولة فى الماء، ويطلق عليه أيضا منكوينون Menaquinone، وفيتامين ك٣. ويستطيع جسم الإنسان أن يقوم بتحويل المنديون المحضر بالطرق التخليقية إلى صورة فيتامين ك نشطة حيوياً ؛ بمعنى أنها تمثل فى الجسم متحولة إلى فيكوكينون.



شكل (٥-٤): التركيب الكيميائى للمنديون Menadione (I) ومشتقاته الأكثر تيسراً من المنديون؛ II: منديون بيكبريتيت الصوديوم Menadione sodium bisulfite و III: منديول ثنائى فوسفات الصوديوم Menadiol sodium diphosphate و IV: منديول ثنائى أسيتات Menadiol diacetate.

ومن أجل زيادة مدى إتاحة المنديون وتحوله فى الجسم إلى فيتامين ك تم تحضير مجموعة من مشابهاته الذائبة فى الماء Water-soluble analogs وأكثر ثباتا. ومن أبرز هذه المشتقات، منديون بيكبريتيت الصوديوم Menadione sodium

bisulfie ومندايول ثنائى فوسفات الصوديوم Menadiol sodium diphosphate ومندايول ثنائى أسيتات (ثنائى الخلات) Menadiol diacetate (شكل ٥-٤).

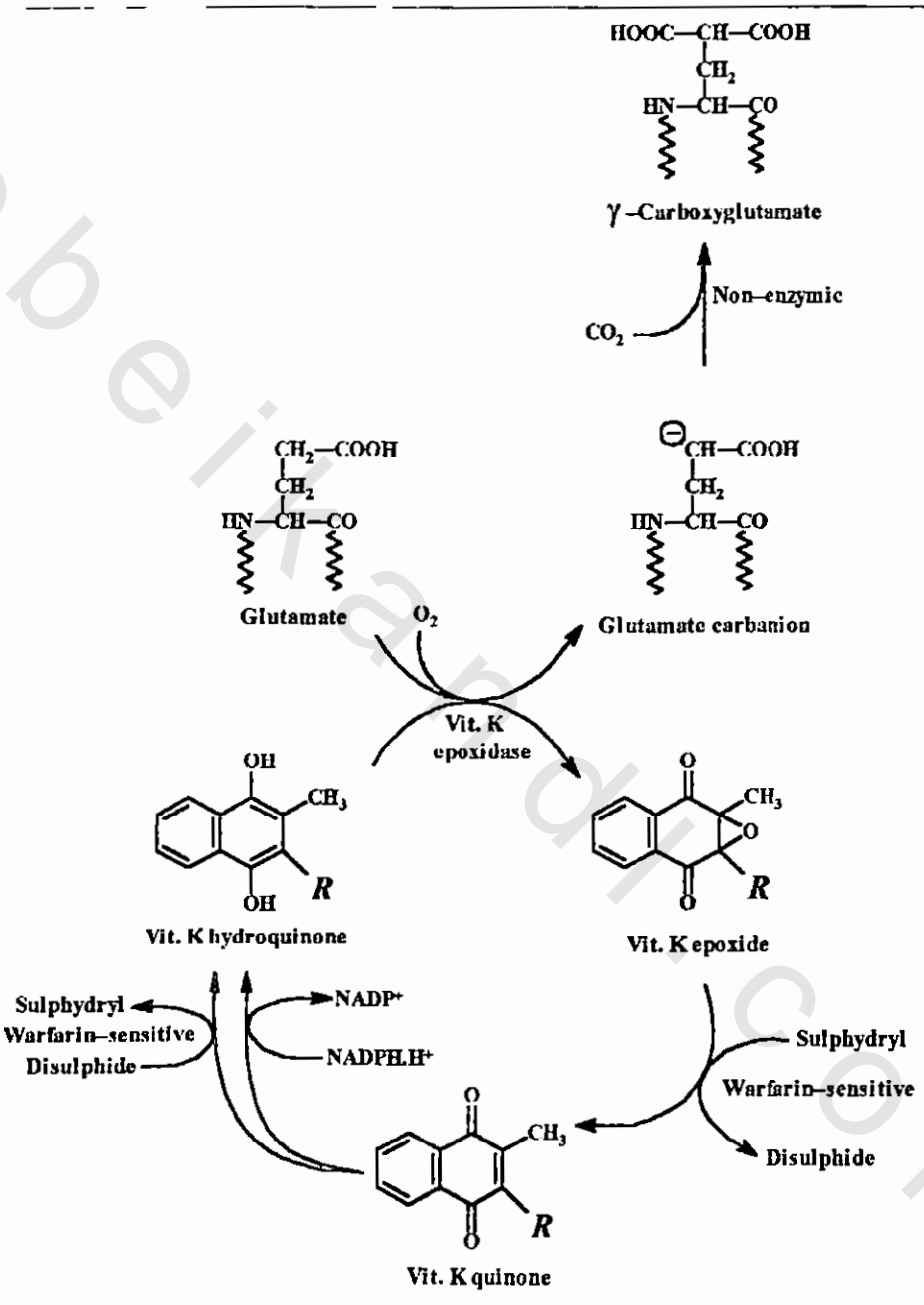
٥- الوظائف التمثيلية والفسيولوجية

١) فيتامين ك وتجلط الدم

على الرغم من معرفة اهمية فيتامين ك ودوره فى عملية تجلط الدم مند العقد الثالث من القرن العشرين، إلا أن دوره ووظيفته الدقيقة المحددة بالضبط لم تُعرف إلا فى العقد الثامن (فى السبعينيات).

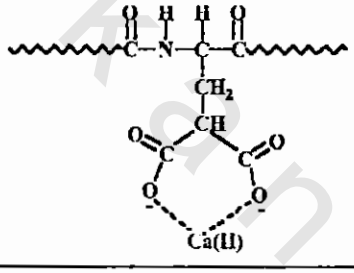
من المعروف لدينا جميعاً أن فيتامين ك ضرورى جداً بل أساسى لتحويل العديد من عوامل تجلط الدم Clotting factors (العوامل: الثانى II؛ البروثرومبين Prothrombin والسابع VII والتاسع IX والعاشر X) إلى الحالة النشطة. ولقد ثبتت بالفعل الآلية الحقيقية لدور فيتامين ك فى هذا التحويل (شكل ٥-٥).

فى الكبد، يخلق البروثرومبين (وغيره من عوامل التجلط) فى صورة مولد حيوى غير نشط Inactive precursor يسمى برى بروثرومبين Preprothrombin، وتحوله إلى الصورة النشطة يلزمه عملية إضافة مجموعات كربوكسيل تعتمد على فيتامين ك Vit.K-dependent carboxylation. وهذه العملية تتم على وحدات معينة؛ السلاسل الجانبية للجلوتامات Glutamate residues؛ محولة إياها إلى وحدات جاما-كربوكسى جلوتامات γ-Carboxyglutamate (إضافة مجموعة كربوكسيل فى الوضع جاما بالنسبة لجزىء الجلوتامات المرتبط). وبذلك يتكون فى جزيئات هذه البروتينات وحدات حمض أمينى غير طبيعى (جاما-كربوكسى جلوتامات). بعد ذلك، يُفرز عامل التجلط الناضج النشط Mature clotting factor (بروثرومبين Prothrombin) من الكبد لكى يؤدى وظائفه. ومعنى ذلك أن فيتامين ك يعمل كمعاون Cofactor فى عملية تحوير (تعديل) تركيب هذه البروتينات بعد تخلقيها Post-synthetic modification of proteins.



شكل (٥-٥): دور فيتامين ك فى تكوين وحدات الجاما-كربوكسى جلوتامات

وآلية هذا التفاعل (إضافة مجموعة الكربوكسيل) تتضمن تكوين مركب وسطى Intermediate لفيتامين ك وهو عبارة عن مشتق ٢،٣-ايبوكسيد للفيتامين 2,3-Epoxide derivative. ويحتوى البروثرومبين والعديد من بروتينات نظام تجلط الدم الأخرى على ما بين أربع (٤) وست (٦) وحدات جاما-كربوكسى جلوتامات. وتعتبر وحدات الحمض الأمينى المحور (الجاما-كربوكسى جلوتامات) المتكونة هذه مخلبيات جيدة Good chelators (أى لها خواص مخلبية جيدة)، حيث تُجيز (تسمح) للبروثرومبين أن يرتبط مخلبيا بأيونات الكالسيوم (شكل ٥-٦).

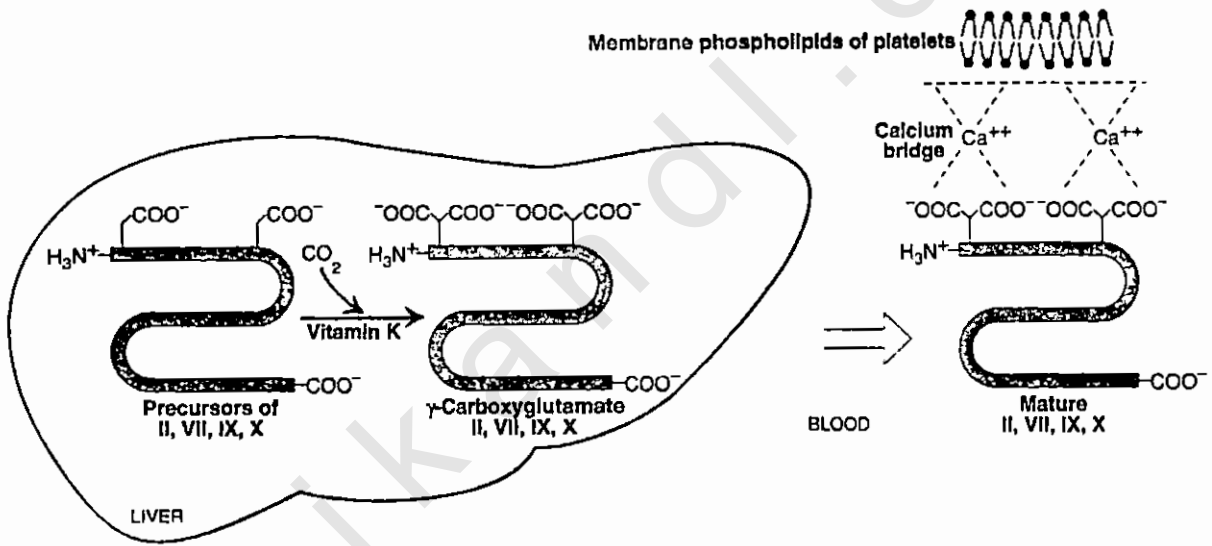


شكل (٥-٦): الارتباط المخلبى لوحدة جاما-كربوكسى جلوتامات مع أيونات الكالسيوم

وعند حدوث جرح، يرتبط معقد البروثرومبين مع أيونات الكالسيوم Prothrombin-Ca^{++} complex مع الغشاء الفوسفوليبيدى الخاص بالصفائح الدموية Membrane phospholipids of platelets وتتكون الجلطة. حيث يحدث تحول بروتيوليتى Proteolytic conversion (تحول بفعل إنزيمات التحليل المائى للبروتين) فى الداخل *In vivo* ويتحول البروثرومبين إلى ثرومبين Thrombin (شكل ٥-٧).

أ) العوامل المضادة للتجلط

فى حالة نقص فيتامين ك أو وجود أى عامل مضاد لفيتامين ك، ينطلق من الكبد المولد الحيوى Precursor غير الطبيعى للبروثرومبين والذى قد يحتوى على القليل جداً من وحدات الجاما-كربوكسى جلوتامات أو قد لا يحتويها بالمرة.

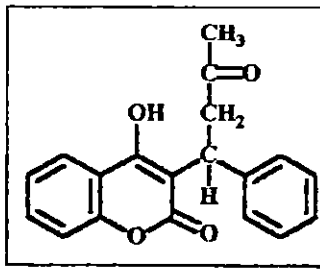


شكل (٥-٧): دور فيتامين ك فى تجلط (تخثر) الدم Blood coagulation

وهذا البروتين غير الطبيعى لا يمكنه الارتباط مع الأغشية الفوسفوليبيدية، وبالتالى يكون غير قادر على تجلط الدم.

ويعتبر ثنائي كيومارول Dicumarol (شكل ٥-٨) من ابرز العوامل المضادة للتجلط Anticoagulants، وهو عامل مضاد للتجلط طبيعى يقوم بتثبيط إنزيم الاختزال Reductase الذى يحفز تحول مشتق الإيبوكسيد لفيتامين ك إلى الفيتامين النشط مرة أخرى.

فى المراحل الأولى لاكتشاف فيتامين ك، تم فصل ثنائى كيومارول؛ العامل المضاد لفيتامين ك؛ واختبر بكميات صغيرة كعامل مضاد للتجلط كى يستخدم فى مداواة (معالجة) المرضى المعرضين للإصابة بالخثر Thrombosis (تكوين الجلطة أو وجودها فى الأوعية الدموية). وعلى الرغم من فاعليته الكبيرة (كمضاد للتجلط)، إلا أن هذا المضاد الفيتامينى الموجود طبيعياً له تأثيرات جانبية غير مرغوبة. وقد طورت العوامل المضادة لفيتامين ك المخلقة معملياً للاستخدام الإكلينيكى كمضادات للتجلط، واشهر هذه المركبات استخداماً مركب الوارفرين Warfarin (شكل ٥-٨).



شكل (٥-٨): التركيب الكيميائى للوارفرين Warfarin

فكما يتضح من شكل (٥-٥) يتأكسد فيتامين ك إلى الإيبوكسيد Epoxide أثناء عملية إضافة مجموعات الكربوكسيل إلى وحدات الجلوتامات، وعادة ما يختزل الإيبوكسيد متحولاً لصورة الفيتامين النشطة. ويقوم الوارفرين بتثبيط عملية الاختزال هذه. حتى فى وجود الوارفرين، يمكن أن تسير (تحدث) عملية إضافة مجموعات

الكربوكسيل إلى وحدات الجلوتامات بمعدل أسرع أو أقل عن المعدل الطبيعى إذا توافرت كمية كافية من فيتامين ك لحدوث هذا التفاعل حتى ولو لمرة واحدة، ثم تفرز فى صورة إيبوكسيد ونواتج تمثيلها.

سواء عانت الحيوانات من نقص فيتامين ك أو تناولت كميات كبيرة من احدى العوامل المضادة لفيتامين ك فالتأثير واحد؛ وهو عدم قدرة الدم على التجلط.

ومما هو جدير بالذكر، تستخدم الجرعات العالية من فيتامين ك فى مداواة المرضى الذين يتناولوا جرعات مفرطة (كبيرة) Overdoses من الوارفرين. ويستخدم الوارفرين أيضاً كسم Poison لقتل الفئران Rats والجرذان Mice. فالجرعات الصغيرة منه تسبب عدم تجلط الدم بدرجة طفيفة، وتلك تكون مناسبة لمداواة المرضى المعرضين للإصابة بالخثر. أما الكميات الكبيرة منه فتسبب عدم تجلط الدم بدرجة حادة جداً، وإذا تناولت الضحية هذه الكميات الكبيرة فإنها ستعانى بالطبع من نزيف دموى حاد.

٢) فيتامين ك وتكوين العظام

بالإضافة إلى عوامل التجلط البروتينية الأربعة التى يلزمها فيتامين ك حتى يكتمل تركيبها الوظيفى والتى تتأثر وظيفتها بفيتامين ك، هناك بروتين خامس يلزمه أيضا فيتامين ك حتى يكتمل تركيبه الوظيفى وهو الأوستوكالسين Osteocalcin (بروتين تكلس العظام). فهذا البروتين يحتوى أيضاً على وحدات جاما-كربوكسى جلوتامات ويعتمد تخليقه على فيتامين ك. كما يعتبر هذا البروتين أحد بروتينات الارتباط بالكالسيوم CBP الخاصة بمنظومة العظام Bone matrix.

ثبت حديثاً أن فيتامين ك ضرورى وأساسى أيضا فى تخليق وحدات جاما-كربوكسى جلوتامات فى الأوستوكالسين. وهذا البروتين يمثل حوالى ١٥-٢٠٪ من البروتين غير الكولاجينى Noncollagen protein فى عظام معظم الفقاريات. فكما هو الحال مع البروثرومبين، وحدات جاما-كربوكسى جلوتامات فى الأوستوكالسين هى

المسئولة أيضاً عن معظم الخواص الارتباطية مع أيونات الكالسيوم Ca-binding properties. هذا، ويعتقد أن الأوستوكالسين يلعب دورا هاما فى تجديد وتغيير بنية العظام Bone remodeling، فإن فيتامين ك ربما يكون هاما فى تكوين (تشكيل) العظام.

والأطفال المولودون من أمهات تداوين بعقار يحتوى على وارفرين معرضون بدرجة كبيرة جداً للإصابة بتشوهات عظمية حادة Severe bone deformities (أعراض جنينية متزامنة مع الوارفرين Focal Warfarin syndrome) نتيجة لعجز تخليق الأوستوكالسين.

٦- نقص فيتامين ك

العرض الوحيد لنقص فيتامين ك فى الإنسان والذى يمكن اكتشافه بسرعة هو زيادة الزمن اللازم لتجلط الدم Coagulation time. ولكن نتائج بعض الدراسات دلت على أن نقص فيتامين ك ربما يكون عاملاً أيضاً فى الإصابة بمرض العظام المسامية (الإسفنجية) Osteoporosis.

وحيث أن البكتريا المعوية تقوم بتخليق فيتامين ك، فإ ه من النادر حدوث حالات نقصه الحادة. ومع ذلك، فقد برهنت بعض الدراسات الحديثة على أن فيتامين ك المخلق فى الأمعاء قد لا يمتص بكفاءة، لذا حالات نقص الفيتامين الحدية (القريبة من الحد الأدنى) Marginal vit.K deficiencies قد تكون أكثر انتشاراً عما كان يعتقد فى الماضى.

نقص فيتامين ك أكثر شيوعاً فى الأطفال حديثى الولادة Newborn infants، خصوصاً الذين كانت أمهاتهم يتداوين بالأدوية المضادة للتشنجات Anticonvulsant therapy.

ويحدث أيضاً نقص لفيتامين ك فى مرضى اليرقان الانسدادى Obstructive jaundice وفى الأمراض الأخرى التى تؤدى إلى سوء امتصاص حاد فى الدهون

وفى المرضى الذين يعالجون لفترات طويلة بالمضادات الحيوية Antibiotic therapy، حيث تؤدى هذه المعاملة إلى القضاء على المصدر الداخلى لفيتامين ك (قتل البكتريا المعوية التى تقوم بتخليق الفيتامين).

أخيراً، أحياناً ما يلاحظ نقص فيتامين ك فى الكهول (المسنين) Elderly الذين عادة ما يكونوا أكثر عرضة لحالات انخفاض وظيفة الكبد Liver function (انخفاض تخليق البروثرومبين الناضج النشط) وحالات سوء امتصاص الدهون. ومن البديهى، توقع نقص فيتامين ك لدى فئة أخرى من المرضى رقيقى الجلد والمعرضون للخدش (التجريح) بسهولة Easy bruising، فهؤلاء المرضى يزداد لديهم زمن تجلط الدم.

١) تأثير نقص فيتامين ك على تجلط الدم

تتميز أعراض نقص فيتامين ك بزيادة الوقت اللازم لتجلط الدم Increased clotting time وزيادة سيولة الدم وانخفاض قدرته على التجلط Reduced coagulability نتيجة لانخفاض تركيز البروثرومبين فى الدم، ويطلق على هذه الحالة Hypoprothrombinemia. وهذا بدروه يؤدى إلى نزيف دموى Bleeding (Haemorrhage). وترجع أعراض النقص فى الإنسان إلى عدم تناول كميات كافية من هذا الفيتامين.

ومن أبرز حالات نقص فيتامين ك حدوثاً وتكراراً فى الإنسان:-

١- التعارض مع الميكروفلورا المعوية Gut microflora (البكتريا المعوية).

٢- فشل امتصاص فيتامين ك Absorption failure.

ومما هو جدير بالذكر، فيتامين ك ليس له أى دور (تأثير) فى حالات النزيف التى لا تعتمد على البروثرومبين مثل حالة الهيموفيليا Haemophilia وحالة النزيف تحت الجلد Purpura. أما فى الدجاج، فيحدث نزيف داخلى Internal hemorrhage عند نقص فيتامين ك.

٢) تشوهات عظمية فى الأطفال (حالات خاصة)

الأطفال المولودون من أمهات يعانين من نقص فيتامين ك أو تداوين بعقار يحتوى على وارفرين أو ما يشابهه معرضون بدرجة كبيرة جداً للإصابة بتشوهات عظمية حادة نتيجة لعجز تخليق الأوستوكالسين Osteocalcin.

٧- زيادة (فرط) فيتامين ك

تتميز حالات زيادة (فرط) فيتامين ك Hypervitaminosis K بالأعراض التالية:-

١- اضطرابات فى الجهاز الهضمى Gastrointestinal disturbances.

٢- فقر دم Anemia.

٨- امتصاص فيتامين ك

تمتص مجموعة فيتامين ك التى لها سلاسل جانبية كارهة للماء Hydrophobic side chains (ك١، وك٢) فى الأمعاء الدقيقة فى وجود أملاح الصفراء كعامل استحلاب؛ مثل باقى الفيتامينات الذائبة فى الدهون؛ حيث تتجزأ فى الميسلات المختلطة بأحماض الصفراء Bile acid-mixed micells، وتمتص من محلول التجويف المعوى Intestinal lumen fluid ثم تدخل فى الكيلوميكرونات Chylomicrons وتغادر الأمعاء فى الليمف. كما تعمل الزيوت المعدنية (مثل زيت البرافين) على تقليل امتصاصها. أما فيتامين ك٣ الذى يفتقر إلى السلسلة الجانبية فيمتص مستقلاً عن الميسلات المختلطة ويغادر الأمعاء أساساً فى الدم البابى.

٩- إفراز وإخراج فيتامين ك

تفرز كميات من فيتامين ك مع البراز، ولا يفرز بالطبع فى البول.

١٠- تخزين فيتامين ك

يخزن فيتامين ك فى الكبد بكميات ضئيلة ولكنها ثابتة؛ ماعدا فى الخنزير. البكتريا المعوية تلعب دوراً كبيراً وهاماً فى مد الإنسان بكميات لا بأس بها من فيتامين ك (إحدى المصادر الهامة)، لذلك تناول المضادات الحيوية ومركبات السلفا يؤدى إلى

نقصه لانقطاع هذا المصدر الحيوى (موت البكتريا المعوية).

١١- التعبير عن القيمة الغذائية

عادة ما تقاس الاحتياجات (المتطلبات) الغذائية من هذا الفيتامين بالوحدات الوزنية؛ ميكروجرامات µg. ويعبر عن القيمة الغذائية لفيتامين ك بالوحدات الوزنية (ميللى جرام mg منديون) ووحدات أخرى، وهذا على النحو التالى:- ٠,٠٠٠٨ ميللى جرام منديون Menadione تكافئ ٢٠ وحدة دام Dam units وتكافئ أيضاً وحدة Ansbacher unit واحدة.

١٢- المصادر الغذائية

يوجد فيتامين ك فى المصادر الغذائية النباتية وأغنى هذه المصادر (١٠٠-٣٠٠ ميكروجرام µg/١٠٠ جرام) الكرنب Cabbage (كيلى Kale) والقرنبيط Cauliflower وفول الصويا Soybeans والسبانخ Spinach. ومن أغنى المصادر الغذائية الحيوانية الكبد Liver (ماعدا كبد الخنزير) والكلى (البقرى). والمصادر الغذائية المتوسطة (١٠-١٠٠ ميكروجرام µg/١٠٠ جرام) تتضمن البطاطس Potatoes والفراولة Strawberries والطماطم Tomatoes والبرسيم الحجازى Alfalfa والقمح Wheat (الحبة كاملة Whole، والجنين Germ، والردة Bran) وصفار البيض Egg yolk. أما المصادر الغذائية المنخفضة (٠-١٠ ميكروجرام µg/١٠٠ جرام) فتتضمن الذرة Corn والجزر Carrots والبسلة Peas والمشروم (عيش الغراب) Mushrooms واللبن Milk.

هذا، ويوجد فيتامين ك أيضاً فى الأعشاب البحرية Seaweeds، وتحتوى الفواكه والحبوب والجذور على كميات قليلة منه، وتستطيع بعض أنواع البكتريا المعوية تخليقه، لذلك فهو يوجد فى روث الحيوانات وبقايا النباتات والحيوانات المتحللة.