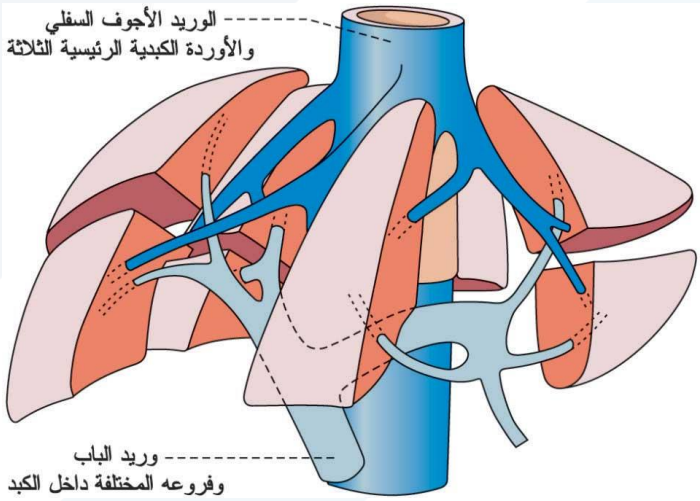
المحاضرة الثانية

الكبد ودوره في استتبات الوسط الداخلي (2)

التشريح الفيزيولوجي للكبد

إن الوحدة الوظيفية الأساسية للكبد هي الفصيص الكبدي Hepatic (Liver) lobule، وهو بنية مضلعة الشكل؛ حيث يحتوي كبد الإنسان على 50 -100 ألف فصيص.

يتشكل الفصيص الكبدي حول وريد مركزي Central vien يصب في الأوردة الكبدية (أو فوق الكبد)؛ حيث توجد ثلاثة أوردة كبدية (أو فوق كبدية) رئيسة هي: الوريد الكبدي الأيمن والمتوسط والأيسر الشكل (1)، ومنها إلى الوريد الأجوف السفلي. أما الفص المذنب فله أوردة كبدية صغيرة ومستقلة تصب مباشرة في الجزء الواقع خلف الكبد للأجوف السفلي، كما ليس له قناة صفراوية خاصة.



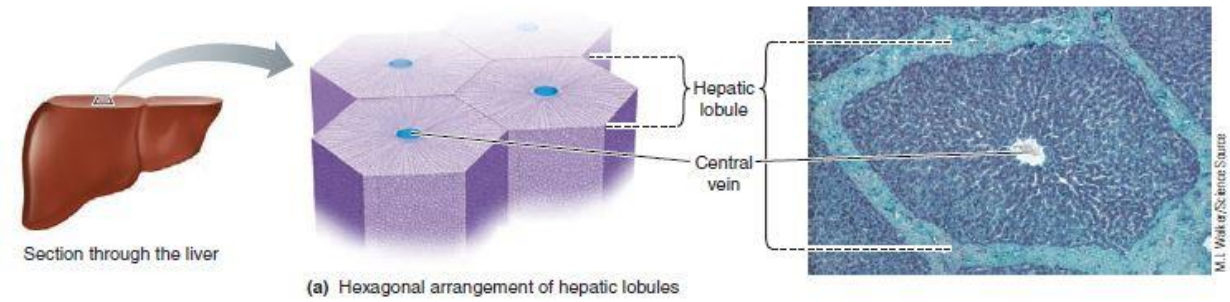
الشكل (1): الأوردة كبدية (فوق الكبد) التي تقسم الكبد إلى أربعة قطاعات يتلقى كل منها فرعاً من وريد الباب.

يتكون الفصيص من عدة صفائح خلوية كبدية Plates of hepatocytes تتشعع من الوريد المركزي مثل قضبان دولاب الدراجة، تفصل بين الصفائح المتجاورة توسعات وعائية تدعى أشباه الجيوب الكبدية (الوريدية) Hepatic sinusoids.

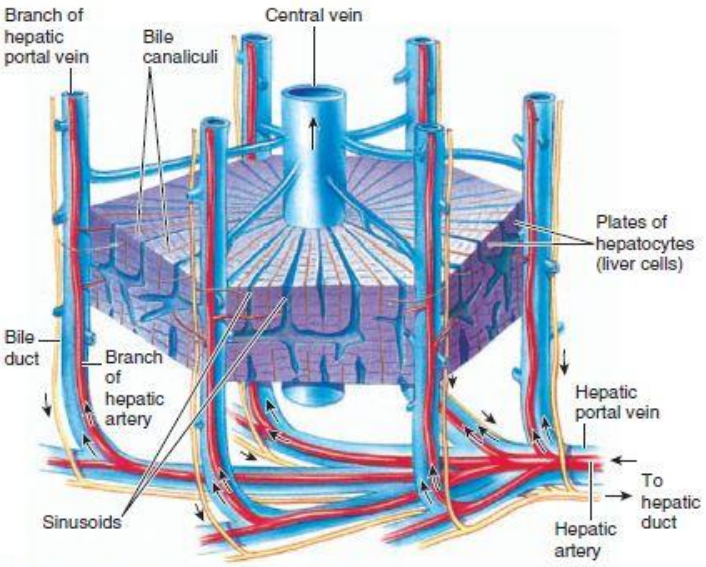
وتتألف الصفيحة الواحدة من شريطين متقابلين من الخلايا الكبدية، ويوجد بين الخلايا الكبدية المتقابلة قنيات صفراوية دقيقة Bile canaliculi تصب في القنوات الصفراوية للحواجز الليفية التي تفصل بين الفصيصات المتجاورة.

وتوجد في الحواجز بين الفصيصات فروع لوريد الباب الكبدي Branch of hepatic portal vein (وريدات بابية)، تصب في أشباه الجيوب الواقعة بين الصفائح الكبدية، ومنها إلى الوريد المركزي، وبهذا الشكل تكون الخلايا الكبدية في تماس مباشر مع دم وريد الباب.

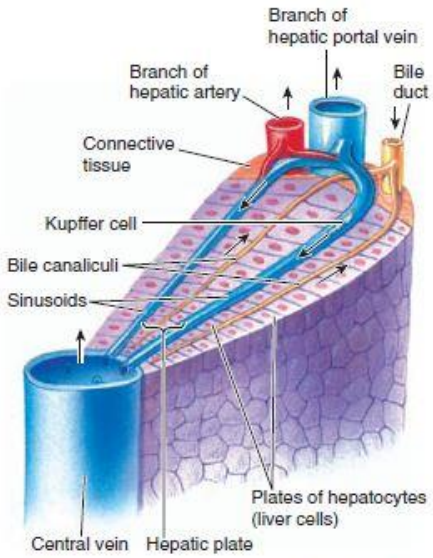
كما توجد في الحواجز بين الفصيصات فروع من الشريان الكبدي Branch of hepatic artery (شرينات كبدية)، تمتد لتصب أيضاً في أشباه الجيوب، ولكن بعيداً عن الحواجز نفسها، وأيضاً بعيداً عن الوريدات البابية، الشكل (2).



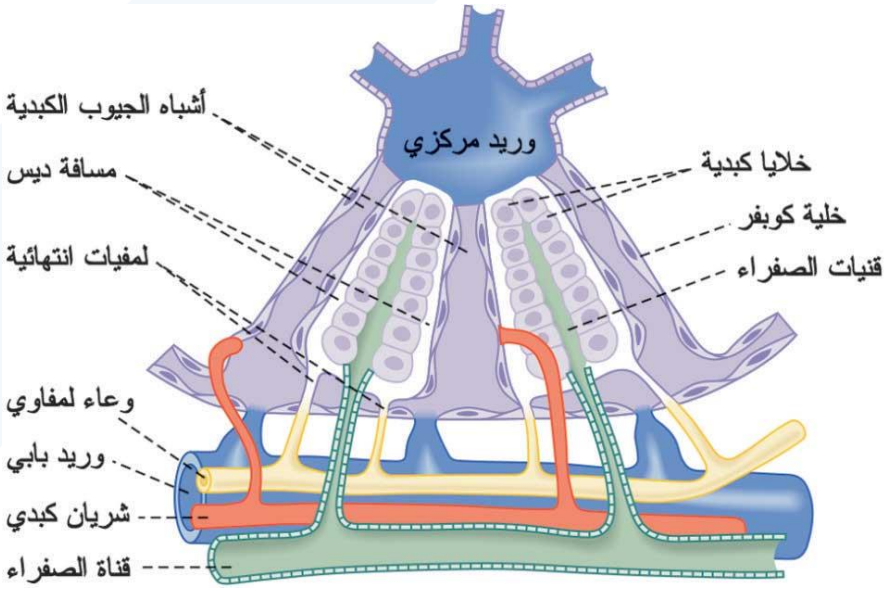
(a) Hexagonal arrangement of hepatic lobules



(b) Arrangement of vessels in a hepatic lobule



(c) Magnified view of a wedge of a hepatic lobule



الشكل (2): بنية الفصيص الكبدي، حيث تظهر الصفائح الخلوية الكبدية والأوعية الدموية ونظام جمع الصفراء.

تبطن أشباه الجيوب الوريدية الكبدية التي تحيط بالخلايا الكبدية بنوعين من الخلايا:

1- خلايا بطانية متجاورة تترك بينها مسامات واسعة يمكن أن يصل قطرها حتى 1 ميكرون، وتسمى المسافة بين الخلايا البطانية والخلايا الكبدية المقابلة لها بمسافات ديس Disse.

إن وجود المسامات الواسعة بين الخلايا البطانية يسمح للبلازما ومكوناتها - حتى الأجزاء البروتينية الكبيرة منها - بالدخول بحرية إلى مسافات ديس.

ترتبط مسافات ديس بفروع للأوعية اللمفاوية للحواجز بين الفصيصات بحيث يتم تصريف السائل الفائض في مسافات ديس بالأوعية اللمفاوية.

2- خلايا كوبفر Kupffer (وتسمى أيضاً الخلايا الشبكية البطانية) وهي بالعات كبيرة تقوم بابتلاع كريات الدم الهرمة والجراثيم والمواد الغريبة الجائلة في أشباه الجيوب الوريدية.

فيزيولوجيا الكبد

يقوم الكبد بعدد كبير جداً من الوظائف التي تتضمن آلافاً من التفاعلات الكيميائية المختلفة. فكل المواد الممتصة تذهب مباشرة إلى الكبد حيث تخزن أو تحوّل إلى شكل آخر يحتاجه الجسم في وقت من الأوقات.

من الممكن تقسيم الوظائف الأساسية للكبد إلى:

1- وظائف وعائية لخزن الدم وترشيحه.

2- وظائف استقلابية تتعلق بمعظم الأجهزة الاستقلابية في الجسم.

3- وظائف إفرازية وإفراغيه مسؤولة عن تكوين الصفراء وإفراغها إلى الأنبوب الهضمي.

أولاً: الوظائف الوعائية للكبد

يمكن تلخيص الوظائف الوعائية للكبد كما يأتي:

- ينقل وريد الباب في كل دقيقة إلى أشباه الجيوب الوريدية الكبدية نحو 1100 مل من الدم، يضاف إليها 350 مل من الدم الشرياني عبر الشريان الكبدي؛ أي ما مجموعه 1450 مل في الدقيقة الواحدة، وهو يساوي 29% من نتاج القلب الطبيعي أو حوالي ثلث الجريان الدموي الكلي في الجسم.

- ينتقل هذا الدم من أشباه الجيوب الوريدية إلى الوريد المركزي فالوريد الكبدي فالأجوف السفلي بفارق ضئيل من الضغط.

فالضغط في وريد الباب الذي ينتهي في أشباه الجيوب يقدر بنحو 9 ملم زئبقي في حين يقدر ضغط الوريد الكبدي بصفر ملم زئبقي تقريباً، وإن فرق الضغط الذي لا يتجاوز 9 ملم زئبق يشير إلى وجود مقاومة وعائية ضعيفة جداً في أشباه الجيوب الوريدية الكبدية؛ الأمر الذي يسمح بمرور كمية كبيرة من الدم في كل دقيقة تعادل 1.45 لتر.

تزداد مقاومة أشباه الجيوب عند المرضى المصابين بتشمع الكبد (الناتج في أغلب الأحيان عن تناول المشروبات الكحولية) حيث يزداد النسيج الليفي إلى درجة يعيق جريان الدم البابي عبر الكبد، كما يقل جريان الدم البابي عندما تتشكل خثرة دموية في وريد الباب أو في أحد فروعه.

عندما يرتفع ضغط الوريد الكبدي من صفر؛ ليصل إلى 3 - 7 ملم زئبقي (أو عندما يرتفع الضغط في الوريد الأجوف السفلي ليصل إلى 10- 15 ملم زئبقي). تبدأ كميات كبيرة من السوائل بالرشح اللمفي، وتتسرب كمية أخرى من السطح الخارجي لمحفظة غليسون إلى جوف البطن، وهو ما يقال له التعرق الكبدي الذي يشكل كميات كبيرة من السائل الحر في جوف البطن يسمّى بالحبن Ascites. وهذه السوائل هي بلازما حقيقية تحتوي على 80-90% من نسبة بروتينات البلازما. كما يمكن أن يسبب انسداد الوريد البابي (وبالتالي ارتفاع الضغط الشعيري في الجهاز الوعائي البابي للسبيل المعدي المعوي) أيضاً رشح للسوائل إلى جوف البطن وتشكيل الحبن، ولكن احتمال حدوث ذلك أقل من احتمال حدوثه نتيجة التعرق الكبدي.

- يمكن للكبد الطبيعي أن يختزن كميات كبيرة من الدم في أوعيته الدموية (الأوردة وأشباه الجيوب)، فالكبد عضو قابل للتمدد، وتقدر كمية الدم الطبيعية الموجودة فيه بـ 450 مل؛ أي ما يعادل 10% من الحجم الكلي للدم في الجسم.

- يؤدي ارتفاع الضغط في الأذينة اليمنى (نتيجة فشل القلب بالاحتقان المحيطي) بطء في عودة الدم المحيطي إلى القلب مما يسبب توسع الكبد وزيادة حجمه، وذلك لاختزانه كمية إضافية من الدم تقدر بـ 0.5 -1 لتر. ولذلك يعدّ الكبد مستودعاً كبيراً يسمح بتخزين كميات مهمة من الدم عندما تزداد كتلته في الجسم.

- وأخيراً تذكر وظيفة خلايا كوبفر (البالعات الكبيرة) التي تبطن أشباه الجيوب الوريدية والتي تتمتع بكفاءة عالية وسريعة جداً في التقاط الجراثيم التي تتمكن من الوصول إلى وريد الباب عبر الشعريات الدموية المعوية.

والواقع أن الزرع الجرثومي لعينات من دم وريد الباب قبل دخوله الكبد يظهر في أغلب الأحيان تكاثر العصيات القولونية *Escherichia coli*، وبالعكس فإن زرع الدم الجهازي نادراً ما يكون إيجابياً، ويعود الفضل في ذلك إلى عمل خلايا كوبفر.

ثانياً: الوظائف الاستقلابية

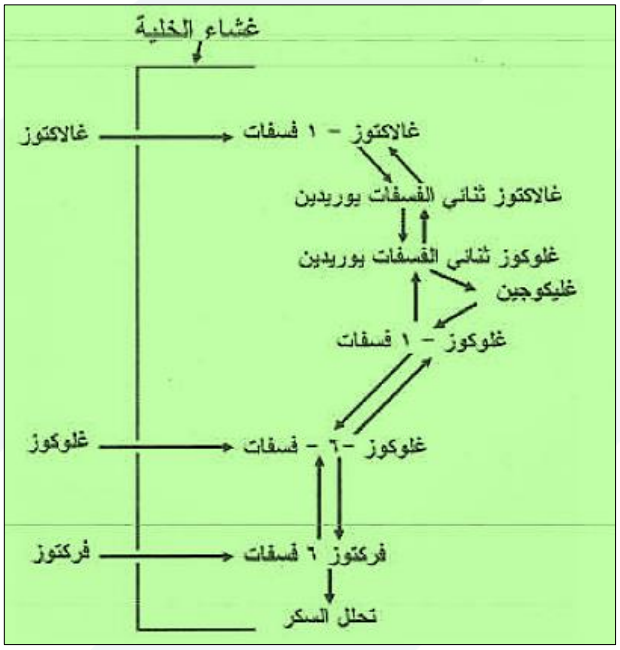
تتميز خلايا الكبد بقيامها بمجموعة كبيرة من العمليات الاستقلابية التي تؤدي إلى تصنيع العديد من المواد أو تعديلها، ثم نقلها إلى مناطق أخرى من الجسم، وتشمل هذه العمليات الاستقلابية:

أ- استقلاب السكريات

تدخل السكريات السداسية البسيطة إلى الكبد من الأمعاء بوساطة وريد الباب الكبدي، وهو الوعاء الدموي الوحيد في الجسم الذي يحتوي على كميات متغيرة جداً من السكريات، وهذا يعطي فكرة عن دور الكبد في استقلاب السكريات أو الكربوهيدرات Carbohydrates والمحافظة على تركيز الغلوكوز ما بين 75 – 95 ملغ/دل في الدم. فهو يمنع بذلك تقلبات تراكيز الغلوكوز بحسب أنماط التغذي، ويحمي بذلك النسج التي لا تستطيع تخزين الغلوكوز مثل الدماغ. ويقوم الكبد باستقلاب السكريات كما يأتي:

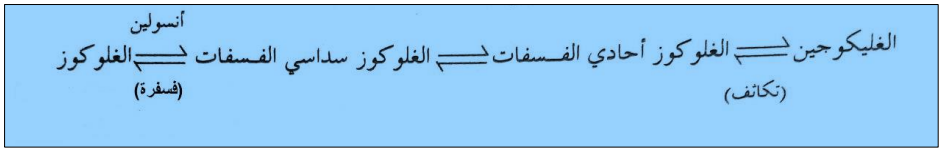
- **تحويل الفركتوز والغالاكتوز إلى غلوكوز:** فمن المعروف أن النواتج النهائية لهضم السكريات في السبيل الهضمي هي ثلاثة سكاكر أحادية: الغلوكوز والفركتوز والغالاكتوز. والغلوكوز هو أهمها؛ إذ تتجاوز نسبته 75% في حين يتشكل الجزء المتبقي من الفركتوز والغالاكتوز.

ومع ذلك فهما لا يشاهدان في الدم المحيطي؛ لأن الكبد يقوم بتحويلهما بصورة خاصة إلى غلوكوز بوساطة إنزيمات خاصة، حيث يكون الغلوكوز هو الناتج النهائي الذي يحرره الكبد إلى الدم ليصار إلى استعماله في إنتاج الطاقة في جميع خلايا الجسم، الشكل (3).



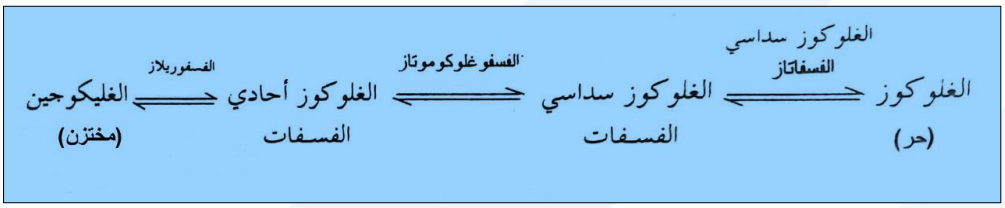
الشكل (3): تحويل الخلايا الكبدية للسكريات السداسية البسيطة إلى غلوكوز.

- **تكوّن وتشكيل الغليكوجين glycogenesis:** ويحرضه وجود الأنسولين؛ حيث يستعمل الغلوكوز عند دخوله للخلايا في إنتاج الطاقة، ويختزن الفائض منه بشكل غليكوجين. يمكن لجميع خلايا الجسم أن تختزن كمية قليلة من الغليكوجين. وعلى العكس فإن الخلايا الكبدية تتصف بقدرتها على اختزان كمية كبيرة منه تصل حتى 5-8% من وزنها، الشكل (4).



الشكل (4): تشكّل الغليكوجين.

يتفكك (يتحلل) الغليكوجين عند الحاجة إلى الغلوكوز، ويستعمل مجدداً في توليد الطاقة، وتدعى هذه العملية بتحلل الغليكوجين glycogenolysis التي تحدث بتنشيط أنزيم الفسفوريلاز بهرمون الغلوكاغون glucagon (أثناء الصيام)، أو بهرمون الأدرينالين (أثناء الكرب أو الخطر أو الاجهاد أو البرد)، الشكل (5).



الشكل (5): تحلل الغليكوجين.

وتعرف هذه العملية (التشكّل والتحلل) بوظيفة الغلوكوز الدارئة، ويفسر خلل هذه الوظيفة الارتفاع الشديد لسكر الدم عند المصابين بأذية كبدية مزمنة بعد تناولهم وجبة غنية بالسكريات مقارنة مع الأصحاء.

- **تحويل الغلوكوز إلى الشحوم الثلاثية:** يقوم الكبد بادخار الغلوكوز الفائض عن حاجته لتوليد الطاقة بشكل غليكوجين. عندما تصل خلاياه درجة الإشباع من الغليكوجين فإنه يحول فائض الغلوكوز إلى شحوم ثلاثية (أي يستخدم الغلوكوز لتخليق الأحماض الدهنية أو الدسمة التي تدخل في تركيب الشحوم الثلاثية) ويدخر في الخلايا الكبدية.

- **استحداث السكر من البروتينات والدسم:** عند الحاجة إلى الغلوكوز واستنفاذ مخزون الكبد من الغليكوجين، يمكن للكبد أن يصطنع الغلوكوز بكمية معتدلة من مصادر غير سكرية (الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية والغليسرول) يدعى ذلك باستحداث السكر (التوليد الجديد للغلوكوز) gluconeogenesis، ويتم بتأثير هرمون النخامة الأمامية (ACTH) الموجه لقشرة الكظر؛ إذ يحرضها على إنتاج كميات كبيرة من القشرانيات السكرية ولاسيما الكورتيزول الذي يحرّض بدوره على عملية استحداث السكر.

ب- استقلاب الدسم (الشحوم)

تتألف شحوم الجسم من ثلاثة مكونات أساسية هي: الشحوم الثلاثية (الغليسيريدات الثلاثية triglycerides)، والشحوم الفسفورية، والكوليسترول. تدخل الحموض الدسمة في تركيب كل من الشحوم الثلاثية (الغليسيريدات الثلاثية)، والشحوم الفسفورية. أما الكوليسترول فهو مركب ستيرولي Sterol compound لا يحوي حمضاً دسماً، ولكنه يظهر بعض الخواص الفيزيائية والكيميائية للدسم، كما أنه مشتق من الدسم ويستقلب مثل الدسم أيضاً. ولذلك يعد الكوليسترول من وجهة النظر الغذائية مثل الدسم.

يمكن أن يتم استقلاب الشحوم في جميع خلايا الجسم؛ ولكن بعض مراحله تتم على نحو أساسي في الكبد. ويمكن تلخيص وظائفه في استقلاب الشحوم بـ:

- **تقويض سريع للحموض الدسمة إلى مركّبات صغيرة تستعمل لتوليد الطاقة:** من المعروف أن الشحوم الثلاثية تستعمل لإنتاج الطاقة اللازمة لمختلف الفعاليات الاستقلابية، وتساوي كمية الطاقة المستمدة من الشحوم الثلاثية تلك التي تستمد من السكريات. ويتم الحصول على هذه الطاقة عبر مراحل متلاحقة، أولها حلمهة الشحوم الثلاثية (الغليسيريدات الثلاثية) إلى غليسرول وحموض دسمة.

- **تركيب الشحوم الثلاثية من السكريات وبدرجة أقل من البروتينات:** (كما ذكر سابقاً).

- **تصنيع كمية كبيرة من الكوليسترول والشحوم الفسفورية:** يقوم الكبد بمفرده بتصنيع أكثر من 90% من الكوليسترول والشحوم الفسفورية الموجودة في الجسم. تضم هذه الشحوم: الليسيتين Lecithin، والسيفالين Cephalin، والسفنغوميلين (النخاغين) Sphingomyelin، ولها العديد من الوظائف المهمة. أما الكوليسترول فهو يدخل في تركيب البروتينات الشحمية كما يستعمل في تركيب الأملاح الصفراوية والعديد من الهرمونات.

- **تكوين معظم البروتينات الشحمية الجائلة في الدم.**

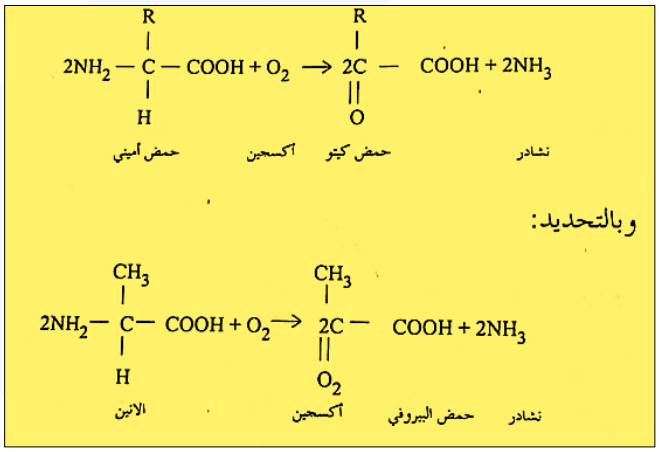
ج- استقلاب البروتينات

لا يمكن للحياة أن تستمر أكثر من عدة أيام عندما يستغني الجسم عن خدمات الكبد في استقلاب البروتينات. وفيما يلي تلخيص لأهم وظائف الكبد في استقلاب البروتينات:

- **تكوين وإنتاج بروتينات البلازما:** تشمل البروتينات الرئيسية للبلازما، الألبومين والغلوبولينات ومولد الليفين (الفيبرينوجين Fibrinogen). يقوم الكبد بمفرده بتكوين كل الألبومين، ومولد الليفين، إضافة إلى نحو 75% من الغلوبولينات (ألفا وبيتا). بقية الغلوبولينات (غاما) هي أضداد مناعية تنتجها اللمفاويات البائية.

الألبومين هو أهم هذه البروتينات من الناحية الكمية؛ وهنا يشار إلى العمر المديد للألبومين، فمتوسط عمره نحو 3 أسابيع، ولذلك لا يعد تركيزه المصلي مشعراً باكراً للأذيات الكبدية، فقد تنقضي أسابيع من الأذية الكبدية قبل أن ينخفض مستواه على نحو محسوس في المصل.

- **توليد الطاقة من البروتينات:** تمر هذه العملية بعدة مراحل؛ أولها نزع زمرة الأمين ($-NH_2$) من الحمض الأميني، ثم أكسدة ما تبقى من الجزيء مباشرة لتكوين ركيزة (حمض البيروفي) تستخدم في التنفس الخلوي وتوليد الطاقة، الشكل (6).



الشكل (6): عملية نزع زمرة الأمين.

- **تكوين البولة (اليوريا) Urea:** يقوم الكبد بمفرده بتركيب البولة، وذلك لتخليص الجسم من سمية النشادر (الأمونيا) التي تتكون عند نزع الأمين من الحموض الأمينية. ولذلك يتراكم النشادر في الجسم عند المصابين بقصور كبدي، ويؤدي ذلك إلى حدوث اعتلال دماغ كبدي.

- **تصنيع الحموض الأمينية بنقل زمرة الأمين:** إن نقل زمرة الأمين هو الوسيلة التي يحدث بوساطتها تصنيع وإنتاج بعض الحموض الأمينية التي تفتقر إليها الوجبة الغذائية، وهي بذلك آلية أخرى من أليات الاستتباب التي تحدث في الكبد. وبالمقابل هناك حموض الأمينية ضرورية Essential لا يمكن اصطناعها بنقل الأمين في الكبد، ويجب الحصول عليها من الغذاء.

د- وظائف استقلابية أخرى للكبد:

- **إنتاج عوامل التخثر:** يقوم الكبد بإنشاء عوامل التخثر التالية: العامل الأول I أو مولد الليفين (الفبرينوجين)، والثاني II أو طليعة الخثرين (البروثرومبين Prothrombin)، والعامل الخامس V، والعامل السابع VII، إضافة إلى العامل التاسع IX، والعامل العاشر X أيضاً.

يحتاج الكبد إلى الڤيتامين K لتكوين بعض هذه العوامل (X, IX,VII, II). ولذلك فإن نقص وسوء امتصاص الڤيتامين K المرافق لسوء امتصاص الدسم يؤدي إلى خلل في إنتاج الكبد للعوامل المذكورة.

إن نصف عمر عوامل التخثر قصير، فهو يقدر بعدة ساعات حتى أربعة أيام، ولذلك يعدّ انخفاضها مؤشراً مهماً وباكراً على قصور الكبد، ويترجم هذا الانخفاض مخبرياً بطول زمن التخثر.

- **خزن الحديد:** يعد الكبد أهم أماكن خزن الحديد في الجسم؛ حيث يتم خزنه في الخلايا الكبدية بشكل فيريتين Ferritin (يأتي من تخرب الكريات الحمراء الهرمة أو الكهلة)، وعندما ينخفض تركيز حديد البلازما يصبح الجسم بحاجة إلى مدخراته، فيتحرر الحديد من الفيريتين.

- **خزن الڤيتامينات:** الفيتامينات الرئيسة التي يخزنها الكبد هي A، وE، وD، وK (المنحلة في الدهون) ويمكن لهذا المخزون الكبير أن يوفر حاجة الجسم عدة أشهر، كما يمكنه تخزين بعضاً من فيتامينات C، وB_{12}، وحمض الفوليك (المنحلة في الماء).

- **إزالة السمية:** الكبد هو المكان الرئيس لإزالة السمية وتخليص الجسم من العديد من المواد الخارجية المنشأ كالأدوية، والداخلية المنشأ كالهرمونات. ويتم ذلك بإحدى الطريقتين التاليتين أو بكلتيهما معاً:

- الأولى: ربط المادة مع الحمض الغلوكوروني (حمض سكري ناتج عن أكسدة ذرة الكربون السادسة للغلوكوز إلى حمض الكربوكسيل) أو مع السلفات (الكبريتات) وتحويلها إلى مادة قابلة للانحلال بالماء، تفرغ مع الصفراء أو مع البول.
- الثانية: إبطال فعالية هذه المواد بتفاعلات الأكسدة أو الإرجاع أو إضافة جذر الهيدروكسيل؛ مما يحولها إلى مستقلبات غير سامة. فالكبد يبطل بذلك تأثير بعض الهرمونات البروتينية والهرمونات الستيروئيدية.

ثالثاً: إفراز الكبد للصفراء Bile و إفراغها

هي سائل لزج لونه أصفر مخضر تفرزه الخلايا الكبدية، وهي تتألف من: ماء، وأملاح الصفراء Bile salts، وصباغ البيليروبين Bilirubin، وحموض دهنية Fatty acids، والليسيتين Lecithin، والكوليسترول Cholesterol، ومجموعة من الشوارد (الصوديوم – البوتاسيوم – الكالسيوم – الكلور – البيكربونات)، الجدول (1).

الجدول (1): مقارنة بين تركيب الصفراء Bile في كل من الكبد Liver، والمرارة Gallbladder.

Composition of Bile

	Liver Bile	Gallbladder Bile
Water	97.5 g/dl	92 g/dl
Bile salts	1.1 g/dl	6 g/dl
Bilirubin	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Cholesterol	0.1 g/dl	0.3 to 0.9 g/dl
Fatty acids	0.12 g/dl	0.3 to 1.2 g/dl
Lecithin	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Na^+	145.04 mEq/L	130 mEq/L
K^+	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca^{++}	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl^-	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO_3^-	28 mEq/L	10 mEq/L

يفرز الكبد يومياً كمية تراوح بين 600-1200مل من الصفراء. وللصفراء وظيفتان أساسيتان:

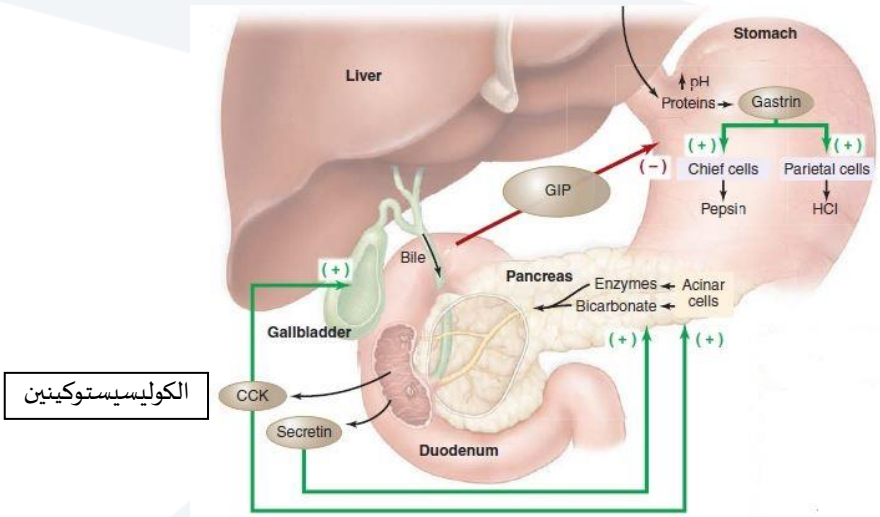
- الأولى: قيامها بدور مهم لا يستغنى عنه في هضم المواد الدسمة وامتصاصها.
- الثانية: إفراغ العديد من نواتج الاستقلاب من الدم وطرحها إلى الأمعاء، كالكوليسترول الفائض والبيليروبين الناتج عن تفكك الهيموغلوبين.

تفرز الخلايا الكبدية الصفراء على نحو مستمر إلى القنيات الصفراوية الدقيقة الواقعة بين الخلايا الكبدية. تنتقل بعدها الصفراء الكبدية عبر القنوات الصفراوية إلى أن تصل إلى القناة الكبدية المشتركة فالقناة الجامعة. يكون إفراز الكبد للصفراء متواصلاً، وتقوم مصرة أودي بتنظيم مرور الصفراء إلى العفج، وتختزن الصفراء في المرارة إلى أن يحتاجها الجسم وتتحقق الشروط الفيزيولوجية لإفراغها في العفج.

تقوم المرارة بتكثيف الصفراء الكبدية وتركيزها؛ وذلك بإعادة امتصاص مستمر للماء والشوارد مثل: الصوديوم، والكلور، باستثناء الكالسيوم.

تفرغ المرارة مخزونها من الصفراء المركزة إلى العفج (الاثني عشري) استجابة لتنبيه الكوليسيستوكينين cholecystokinin أو البانكريوزيمين، وهو هرمون يفرزه الاثنا عشري عند وصول الطعام الدسم إليه.

يسهم الكوليسيستوكينين CCK من جهة في تنشيط تقلصات جدار المرارة الشكل (7)، ويسهم لحد ما في إحداث ارتخاء متزامن لمصرة أودي Sphincter of Oddi (التي ترتخي بشكل كبير نتيجة الحركات التمعجية للإثني عشري). وتؤدي وجبات الطعام التي تحتوي كمية من الدسم إلى إفراغ تام للمرارة بعد نحو ساعة، في حين يكون إفراغ المرارة ضعيفاً وقليلاً إذا كان الطعام فقيراً بالدسم.

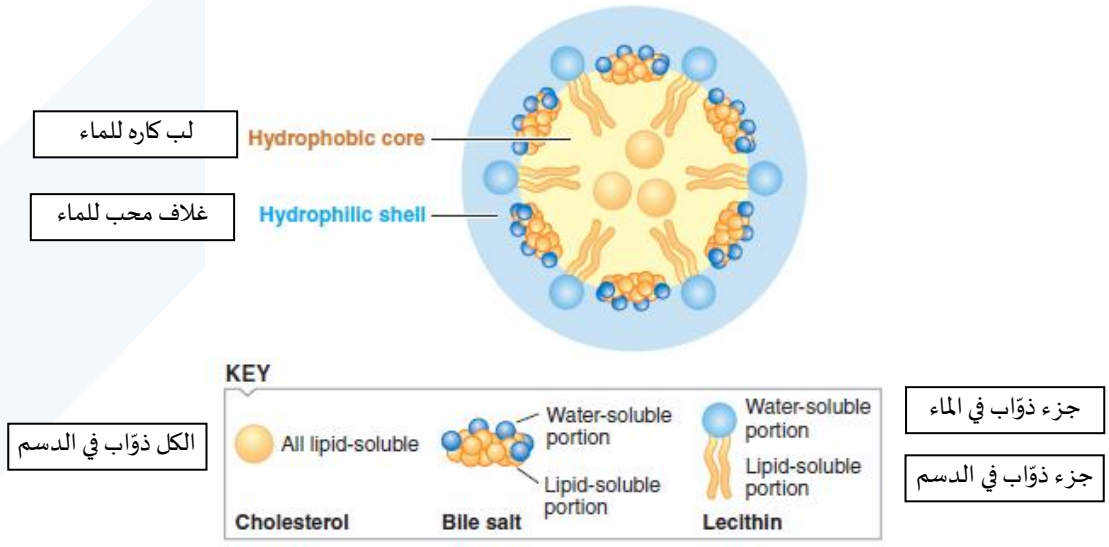


الشكل (7): تأثير هرمون الكوليسيستوكينين على إفراغ المرارة.

أ- أملاح الصفراء ووظائفها

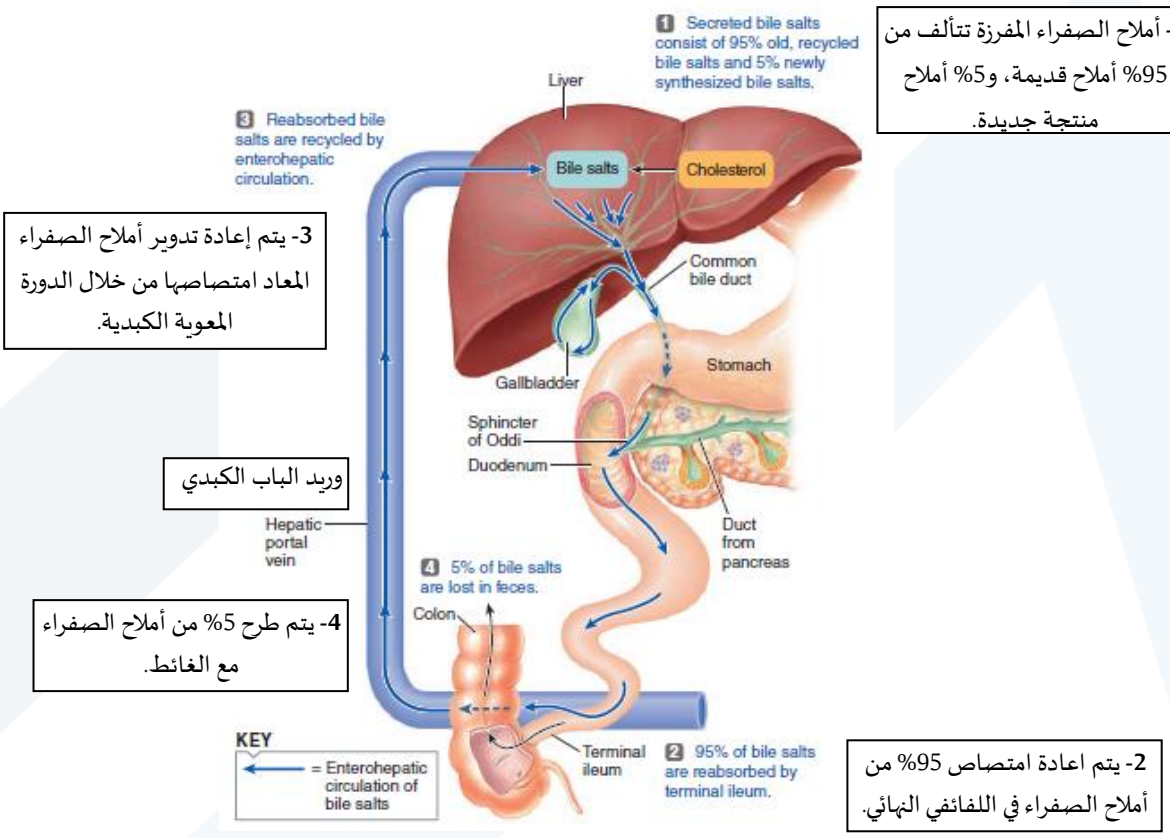
تقوم خلايا الكبد بتركيب أملاح الصفراء يومياً بدءاً من الكوليسترول القادم من الغذاء أو المصنع في الخلايا الكبدية أثناء عملية استقلاب الدسم؛ إذ يحوّل في البداية إلى الحمضين الصفراويين الأوليين؛ حمض الكوليك cholic acid وحمض الكينوديوكسي كوليك chenodeoxycholic acid، بكميات متساوية تقريباً. وتتحد هذه الحموض بعد ذلك بصورة رئيسية مع الغليسين Glycine وبدرجة أقل مع التورين Taurine، وتفرز الأملاح الصفراوية لهذين الحمضين (تنتج الأملاح من اتحاد هذه الحموض مع الصوديوم) في الصفراء.

تسهم الأملاح الصفراوية في تشكيل المُذَيْلات micelles الثلاثية المختلطة المؤلفة من: الأملاح الصفراوية Bile salts، والكوليسترول Cholesterol، والدسم الفوسفوري (الليستين) Lecithin الشكل (8)، والتي ترتبط بالشحوم وتفككها لتصبح مستحلباً، وهي المرحلة الأساسية التي لا يتم امتصاص الدسم من دونها.



الشكل (8): بنية المذيلات.

يقوم اللفائفي النهائي (القاصي) Terminal ileum بإعادة امتصاص نحو 95% من الأملاح الصفراوية حيث تنتقل مرة ثانية إلى الكبد عبر وريد الباب، ولدى مرورها بأشباه الجيوب الوريدية يعاد امتصاصها إلى الخلايا الكبدية بأكملها تقريباً ليعاد إفرازها إلى الصفراء. وهذا ما يدعى **بالدورة المعوية الكبدية للأملاح الصفراوية Enterohepatic circulation of bile salts**. تحدث هذه الدورة وسطياً مرتين أثناء الوجبة الواحدة؛ الأمر الذي يسمح باستخدام كمية الأملاح الصفراوية التي تقدر بـ3- 4غ نحو 10 مرات يومياً، الشكل (9).



الشكل (9): الدورة المعوية الكبدية للأملاح الصفراوية Enterohepatic circulation of bile salts.

يشاهد نقص الأملاح الصفراوية نتيجة لـ:

- قصور الخلية الكبدية، كما في تشمع الكبد.
- انسداد الطرق الصفراوية «حصاة قناة جامعة - أورام الطرق الصفراوية - انضغاط خارجي كما في ورم المعثكلة - أورام مجل فاتر».

ب- إفراز الكوليسترول وآلية تشكل الحصيات Stones الصفراوية

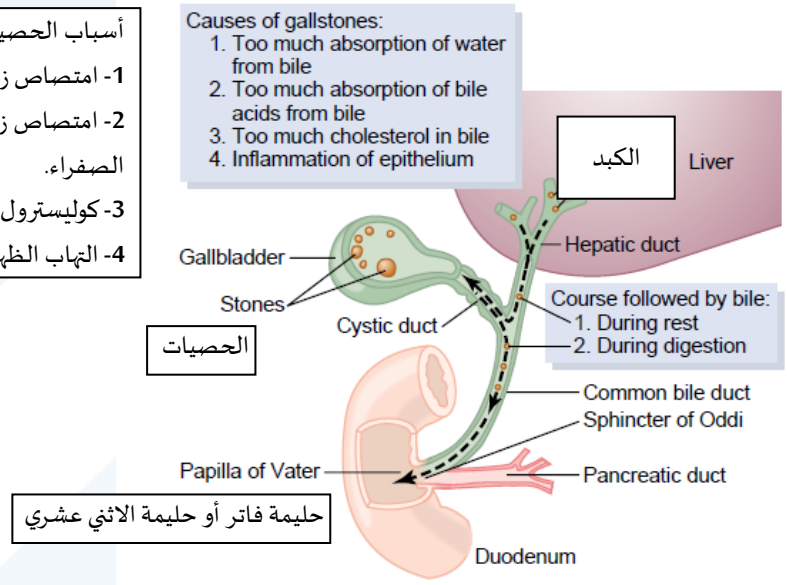
الكبد هو المكان الرئيس لتركيب الكوليسترول الداخلي، فهو يحول جزءاً كبيراً من الكوليسترول إلى حموض صفراوية ومن ثم أملاح صفراوية، كما يقوم بإفراز أغلب الكمية المتبقية منه مع الصفراء. يمكن لكوليسترول الصفراء خلال ظروف معينة أن يترسب على شكل بلورات صغيرة مما يؤدي إلى تشكل حصيات صفراوية كوليسترولية.

إن الكوليسترول غير قابل عملياً للذوبان في الماء، ولكن المذيلات المتشكلة والمحتوية على الكوليسترول (المذكورة سابقاً) تكون ذوّابة، وبالتالي يكون الكوليسترول ذوّاب في الصفراء.

وفيما يأتي مختلف الحالات التي يمكن أن تسبب ترسب الكوليسترول وبالتالي تشكل الحصيات Stones، الشكل (10):

- الامتصاص الشديد للماء من الصفراء.
- الامتصاص الشديد جداً للأملاح الصفراوية والليسيتين من الصفراء.
- الافراز الشديد جداً للكوليسترول في الصفراء (تتحدد كمية الكوليسترول في الصفراء جزئياً بكمية الدسم التي يتناولها الفرد، وبشكل أساسي من الكوليسترول الداخلي المركب في الخلايا الكبدية، لذلك يكون الاشخاص الذين يتناولون الدسم في غذائهم لمدة طويلة تصل إلى عدة سنوات مؤهبين لتشكل الحصيات الصفراوية لديهم).
- التهاب ظهارة المرارة الذي يؤدي إلى امتصاص شديد للماء أو الاملاح الصفراوية من الصفراء.

أسباب الحصيات المرارية:
1- امتصاص زائد للماء من الصفراء.
2- امتصاص زائد للحموض الصفراوية من الصفراء.
3- كوليسترول زائد في الصفراء.
4- التهاب الظهارة.



الطرق المتبعة من قبل الصفراء:
1- أثناء الراحة.
2- أثناء الهضم.

الشكل (10): تشكل الحصيات الصفراوية.

ج- إفراغ البيليروبين Bilirubin (الصباغ الصفراوي) في الصفراء وآلية حدوث اليرقان

يتم تخليص الجسم من بعض نواتج الاستقلاب والمواد الأخرى بطرحها مع الصفراء إلى الاثني عشري حيث تفرغ مع البراز، والبيليروبين هو أحد الأمثلة على هذه الوظيفة الكبدية الصفراوية.

يمر تشكّل البيليروبين وإفراغه بالمراحل الآتية:

- **تشكّل البيليروبين ونقله في الدم:** ينجم معظم بيليروبين الجسم عن تخرب الكريات الحمر الكهلة، فعندما تهرم يفقد جدارها المرونة ويتمزق، ويتحرر منها الهيموغلوبين الذي ينجم عن تقويضه وتفكيكه بيليروبين حر Free (غير مقترن أو غير مباشر) غير قابل للانحلال في الماء، ويتحد بقوة مع الألبومين الذي ينقله ضمن البلازما.

- **قبط Uptake البيليروبين من الدم:** يتم قبط البيليروبين الحر من قبل الخلايا الكبدية، ويتطلب ذلك وجود مواد لاقطة ذات وزن جزيئي كبير كالبروتينات Z وY.
- **تحويل البيليروبين الحر إلى المقترن:** تقوم الخلايا الكبدية بعد قبطها البيليروبين الحر بتحويله إلى بيليروبين منضم أو مقترن Conjugated (أو مباشر)، وذلك بهدف تحويله إلى شكل قابل للانحلال في الماء يمكن طرحه مع الصفراء، وتتم هذه المرحلة على نحو أساسي في الشبكة الهيولية للخلايا الكبدية؛ حيث يقوم الكبد بوساطة أنزيم غلوكورونيل ترانسفيراز transferase-glucuronyl بربط 80% من البيليروبين الحر مع الحمض الغلوكوروني و 10% منه مع السلفات، والـ 10% المتبقية مع مواد أخرى. يؤدي عوز هذا الأنزيم عند حديثي الولادة إلى حدوث اليرقان الولادي الفيزيولوجي.
- **إفراغ البيليروبين المقترن:** تقوم الخلية الكبدية بعد تحويلها البيليروبين إلى شكله المنضم أو المقترن بإفرازه وطرحه مع الصفراء، ويمكن عند زيادة تركيزه في الدم طرحه عن طريق البول.

يؤدي تراكم البيليروبين في الدم إلى حدوث اليرقان Jaundice (أكثر مكان يلاحظ فيه اليرقان هو طبقة الصلبة أو البيضاء من جدار العين)، واعتماداً على نوعية البيليروبين الموجود في الدم يميز نوعان أساسيان من اليرقان هما: اليرقان بفرط البيليروبين الحر (اليرقان الانحلالي)، واليرقان بفرط البيليروبين المقترن (اليرقان الانسدادي).

تنجم زيادة البيليروبين الحر Free كما ذكرنا عن تخرب سريع للكريات الحمر في الدم يؤدي إلى اليرقان الانحلالي Hemolytic jaundice. ومع بقاء الخلايا الكبدية سليمة فإن سرعة إنتاج البيليروبين الحر تفوق إمكانية الكبد على إفراغه، ولذلك يرتفع تركيز البيليروبين في البلازما إلى مستويات أعلى من الطبيعي (المستوى الطبيعي يتراوح بين 0.2 – 0.8 ملغ/100مل = دل، وسطياً 0.5 ملغ/100مل)، مما يسبب اصطباغ الأنسجة باللون الأصفر بما فيها الجلد.

أما اليرقان بفرط البيليروبين المقترن Conjugated أو اليرقان الانسدادي Obstructive jaundice، فيحدث إما نتيجة انسداد الطرق الصفراوية (حصاة أو ورم) أو أذية في الخلايا الكبدية (التهاب الكبد)، فيزداد تركيزه في الدم عن المستوى الطبيعي (المستوى الطبيعي يبلغ 0.1 ملغ/100مل = دل).

ابحث في:

- اعتلال الدماغ الكبدي.
- التهاب الكبد الفيروسي.

انتهت المحاضرة ... بالتوفيق للجميع