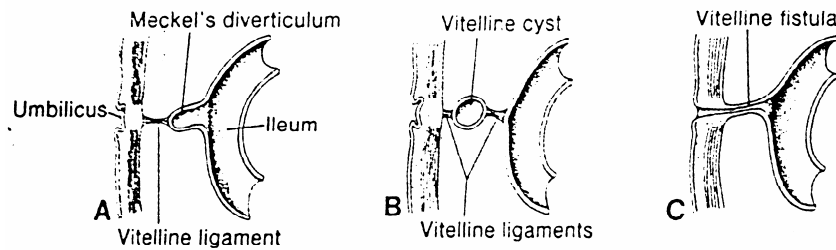


ناهنجاریهای مجرای زرده ای:

در ۲ تا ۴ درصد افراد بخش کوچکی از مجرای زرده ای باقی می ماند و یک بیرون زدگی از ایلئوم ایجاد می کنند که دیورتیکول مکل یا دیورتیکول ایلئال نامیده می شود و تقریباً در ۴۰ تا ۶۰ سانتیمتری دریچه ایلئوسکال قرار دارد و بدون علامت است، گاهی ممکن است حاوی بافت نابجای لوزالمعده یا معده باشد که در آن صورت ممکن است خون ریزی نماید در فرم دیگری از ناهنجاریهای مجرای زرده ای، دو انتهای آن در سمت ناف و در طرف ایلئوم بسته است اما در وسط یک ساختمان کیستیک وجود دارد به نام انتروسیستوما (Enterocystoma) یا کیست زرده ای (Vitteline cyst). در شکل دیگری از این گروه ناهنجاریها موسوم به فیستول زرده ای یا فیستول نافی (Vitteline or Umbilical Fistule)، مجرای زرده ای بازمانده و مدفوع و ترشحات از ناف خارج می شود. شکل ۱۹.



شکل ۱۹: اشکالی از بقایای مجرای زرده ای. (A) دیورتیکول مکل یا ایلئال همراه با بند فیبری (رباط زرده ای) کیست زرده ای که با رباطهای زرده ای با ناف و جدار ایلئوم متصل شده است (C) فیستول زرده ای که ایلئوم را به ناف متصل می کند.

ناهنجاریهای چرخش روده:

چرخش غیرطبیعی روده ممکن است باعث پیچ خوردگی و نقص خون رسانی روده ای شود که شایعترین آنها بصورت:

- ۱- چرخش ناقص درهنگام فتق فیزیولوژیک (۹۰ درجه به جای ۲۷۰ درجه در مجموع) که ایجاد کولون چپ گرا می کند (Left sided colon).
- ۲- چرخش معکوس قوس های روده ای که باعث محل غیر طبیعی کولون عرضی می شود.

دوگانه بودن قوسهای روده ای ممکن است در هر کجا از لوله گوارش دیده شود ولی بیشتر در ایلئوم می باشد. بطور کلی مجرای گوارشی در قسمت های مختلف از یک مرحله تو پری می گذرد که به دنبال آن بر اثر حباب دار شدن مجدداً مجرا پیدا می شود اگر در این روند اختلال صورت گیرد احتمال دو گانه بودن مجرای روده پیش می آید که در $\frac{1}{3}$ موارد همراه ناهنجاریهای گوارشی دیگر است.

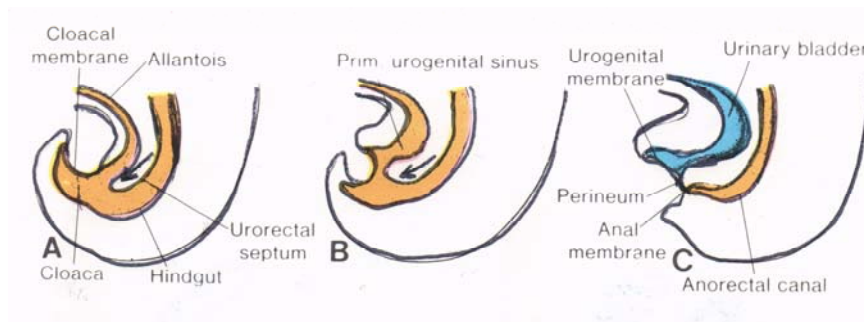
آترزی و تنگی روده:

اکثراً به شکل آترزی و ندرتاً به شکل تنگی دیده می شود. که به ترتیب ذکر شده از عوارض مربوط به مرحله بعد از تو پری روده ها است و در هر نقطه ای از قوس روده اولیه ممکن است باشد. در ناحیه روده میانی برخی از آترزی های ممکن است ناشی از ناهنجاریهای عروقی باشد که سبب نارسائی جریان خون به روده شده است و در بسیاری از موارد آترزی ها، پرده جدا کننده ای در محل آترزی وجود دارد که باعث بستن روده شده است. شایعترین محل برای تنگی روده دودنوم می باشد، اغلب تنگی ها باعث اتساع قسمت ابتدائی (ناحیه قبل از تنگی) و باریک شدن مشخص قوسهای روده در پائین سطح تنگی است. تنگی های دوازدهه اگر بعد از پایی بزرگ باشد در نوزادان معمولاً همراه استفراغهای صفاوی (سبز رنگ) دیده می شود.

روده خلفی:

$\frac{1}{3}$ انتهائی کولون عرضی، کولون پائین رونده، ناحیه سیگموئید، راست روده، و قسمت بالائی مجرای مقعدی را تشکیل می دهد، اندودرم پسین روده پوشش داخلی مثنانه و پیشابراه را هم می سازد. بخش انتهائی روده خلفی داخل فضای کلوآک می شود و کلوآک حفره ای است که توسط اندودرم مفروش شده و در تماس مستقیم با اکتودرم سطحی می باشد، در محل تماس بین اندودرم و اکتودرم پرده کلوآکی (Cloacal Membrane) وجود دارد.

در طی نمو بعدی یک تیغه عرضی مزودرمی به نام دیواره ادراری - راست روده ای (Urorectal Septum) در زاویه بین آلانوتویز و روده خلفی ایجاد میشود که این دیواره به تدریج به طرف پائین نمو می کند بطوریکه کلوآک را به یک قسمت قدامی به نام سینوس ادراری تناسلی اولیه (Primitive Urogenital Sinus) و یک بخش خلفی به نام مجرای مقعدی راست روده ای (Anorectal canal) تقسیم می کند. وقتی که رویان در نیمه ماه دوم است دیواره اووررکتال به پرده کلوآکی نزدیک شده و در این موقع میاندوره (Perineum) تشکیل میشود. پرده کلوآکی به یک قسمت خلفی به نام پرده مقعدی (Anal Membrane) و یک قسمت قدامی به نام پرده ادراری تناسلی (Urogenital Membrane) تقسیم می گردد. شکل ۲۰.



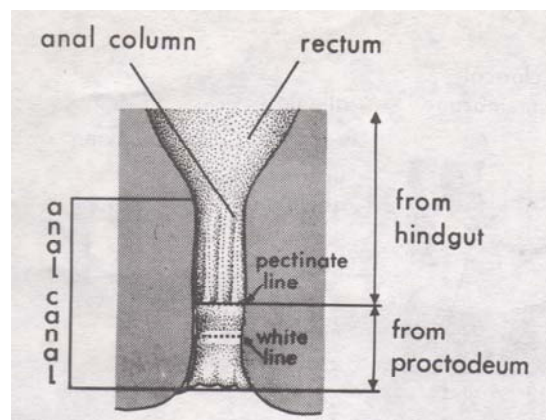
شکل ۲۰: ترسیم هائی از ناحیه کلوآک در رویانهای در مراحل مختلف تکامل. بیکان مسیر پائین آمدن دیواره ادراری راست روده ای را نشان می دهد. به مجرای مقعدی راست روده ای و میاندوره توجه کنید.

در این اثناء پرده مقعدی بتوسط بر آمدگی های مزانشیمی احاطه شده و در هشتمین هفته در ته آن یک فرورفتگی به نام گوده مقعدی (Anal pit) یا پروکتودئوم (Proctodeum) بوجود می آید ، در آخر ماه دوم پرده مقعدی پاره می شود و بین راست روده و خارج (حفزه آمینون) ارتباط برقرار می شود.

به این ترتیب قسمت بالائی مجرای مقعدی دارای منشأ اندودرمی بوده و به توسط سرخرگ مربوط به روده خلفی یعنی شریان مزانتریک تحتانی (Inferior Mesentric Artery) خون می گیرد.

در حالی که ثلث تحتانی مجرای مقعدی دارای منشأ اکتودرمی است و به توسط سرخرگهای راست روده ای سیستمیک، شاخه ای از شریان شرمی داخلی (Internal Pudendal Artery) مشروب می شود

محل اتصال بین بخش های اندودرمی و اکتودرمی تشکیل خط شانیه ای یا دندانانه دار (Pectine line or Dentate line) را می دهد که درست در زیر ستونهای مقعدی می باشد. (شکل ۲۰A).



شکل ۲۰A: شمائی از رکتوم و مجرای آنال که منشأ تکاملی آنها را نشان داده می شود. توجه نمائید که دو سوم فوقانی مجرای آنال از روده عقبی مشتق شده و مبداء آندودرمال دارد. در حالی که یک سوم تحتانی مجرای مقعدی مشتق از پروکتودئوم است و منشأ اکتودرمال دارد. بعلت منشأ رویانی متفاوت قسمتهای فوقانی و تحتانی کانال مقعدی، جریان خون و عصب دهی و درناژ وریدی و لنفاوی در این دو قسمت متفاوت است.

ناهنجاریهای تکاملی روده خلفی:

مقعد سوراخ نشده و آترزی راست روده ای (Imperforated anus & Rectal atresia):

در موارد ساده مجرای مقعدی به صورت کور (آترتیک) در پرده مقعدی ختم می شود که در این صورت این پرده حجابی بین قسمت های اندودرمی و قسمت اکتودرمی مجرای مقعدی تشکیل می دهد، در موارد شدیدتر، لایه ضخیمی از بافت همبند ممکن است در بین قسمت انتهائی راست روده و سطح خارجی بوجود آید که این حالت یا به علت عدم ایجاد گوده مقعدی بوده و یا بعلت آترزی قسمت حجابی راست روده، ایجاد می گردد. انحراف پرده ادراری راست روده در مسیر پشتی احتمالاً باعث بروز بسیاری از ناهنجاریهای راست روده ای مقعدی می گردد.

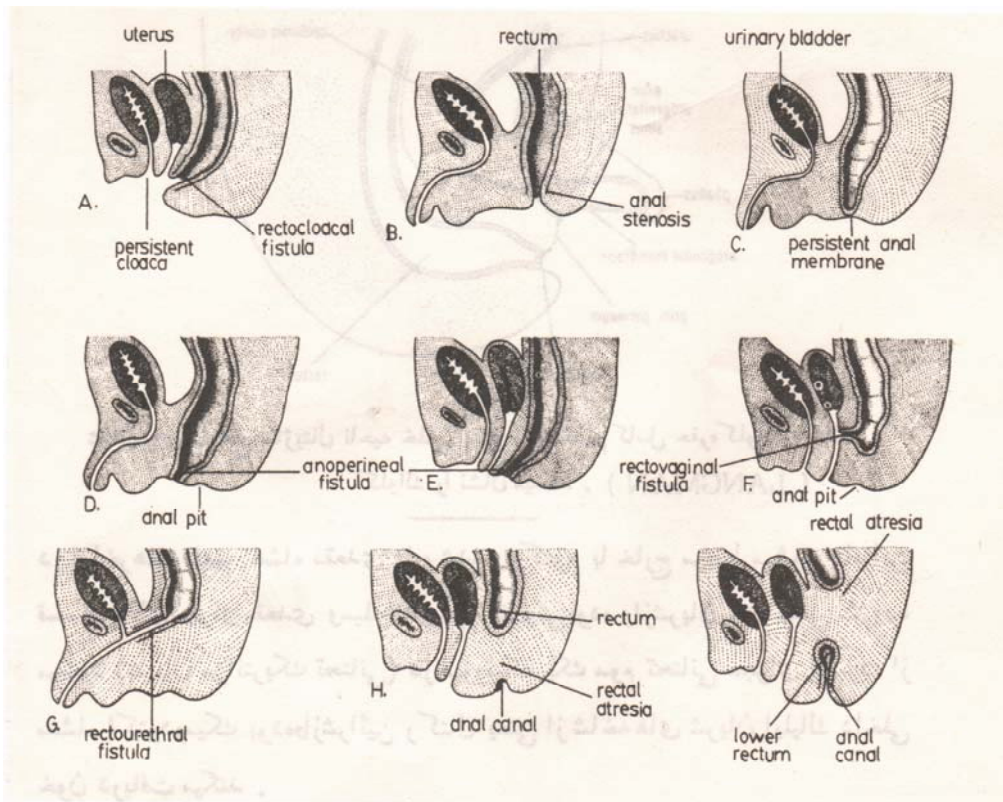
فیسلوهای راست روده ای:

اغلب همراه با سوراخ نشدن مقعد دیده می شوند و ممکن است بین راست روده و مهبل ، راست روده و مثانه ، راست روده و پیشابراه دیده شوند.

همچنین بطور شایع چنین فیستولی ممکن است در ناحیه میان دو راه به سطح باز شود. شکل ۲۱.

مگاکولون مادرزادی (Hirschsprung disease or congenital Megacolon):

به علت نبودن گانگلیونهای پاراسمپاتیک در انتهای روده بزرگ اتفاق می افتد. (مگاکولون آگانگلونیک). این گانگلیونها از سلولهای ستیع عصبی تشکیل می شوند که از چین های عصبی به جدار روده مهاجرت میکنند شایعترین محل گرفتاری رکتوم است و در ۸۰٪ موارد ضایعه تا وسط سیگموئید پیش می رود فقط از ۱۰ تا ۲۰٪ موارد بخشهای از کولون عرضی هم گرفتار می شوند. ندرتاً و در ۳٪ موارد تمام کولون گرفتار است بر حسب شدت اختلال علائم بصورت یبوست های شدید و طولانی بروز مینماید که گاهی تا چندین روز طول می کشد.



شکل ۲۱: نمایش انواع مختلف ناهنجاریهای مادرزادی روده خلفی.

منابع:

- ۱- کتاب رویان شناسی لانگمن تألیف T.w.sadler ترجمه چاپ نهم دکتر مسلم بهادری و همکاران
- ۲- کتاب جنین شناسی انسان تألیف دکتر رضا سلطانی - دکتر فرهاد گرجی چاپ هفتم
- ۳- کتاب تکامل جنینی انسان تألیف K.L.Moore ترجمه چاپ چهارم دکتر علیرضا فاضل و همکاران

فصل چهارم

رشد و تکامل طبیعی در طول زندگی

رشد و تکامل دستگاه گوارش بعد از تولد

دستگاه گوارش انسان در زمان تولد بطور کامل فعال نبوده تا رسیدن به حد فعالیت اپتیمال مرحله‌ای را طی می‌کند که توضیح داده می‌شود.

حرکات دستگاه گوارش که بصورت حرکات دودی و انقباضهای حلقوی و سایر حرکات پیچیده بطور مداوم در جریان بوده و اعمال میشود در شیرخواران متولد با سن حاملگی کمتر از ۳۰ هفته بصورت غیر ارگانیزه و راندوم میباشد. در سن ۳۰ تا ۳۳ هفته حمله‌های کوتاهی از حرکات گوارشی با عنوان fetal complexes ملاحظه می‌گردد و این سن به بعد حرکات موتور دستگاه گوارش سنکرونیزه شده توالی موج حرکات انقباضی از سمت دهان به طرف انتهای دستگاه گوارش شکل می‌گیرد. نوزاد فول ترم قدرت ترشح اسید کلریدریک را از مخاط معده در زمان تولد داراست و در چند ساعت اول بعد از تولد خروجی بازال معده افزایش می‌یابد ولی در حد بالغین نمیباشد و بخصوص در نوزادان پره ترم ممکن است در روزها و هفته‌های اول مقداری کاهش ترشح اسید داشته باشیم که بتدریج به حدسنین بلوغ و بزرگسالی نزدیک می‌گردد. فاکتور داخلی هم همین پروسه را دنبال می‌کند. ترشحات آگرو کرین پانکراس در زمان تولد کم بوده و سطح اپتیمال آنزیمهای پانکراس تا انتهای شیرخوارگی بدست نمی‌آید. میزان آمیلاز - لیپاز - تریپسین و کیموتریپسین حدود سن ۲۰ هفتهگی ۱۰٪ بالغین می‌باشد. شیرخواران در سن ۳۲ تا ۳۴ هفتهگی تولد، لیپاز و آلفا امیلاز تریپسین را در حدی کمتر از شیرخواران ترم ترشح می‌کنند ولی در عرض یک هفته فعالیت آگرو کرین پانکراس افزایش می‌یابد. پانکراس نوزاد به پانکروزیمن و سکرترین پاسخ نمی‌دهد و علیرغم ناتوانی واضح آگرو کرین نوزاد هضم شیر در زمان تولد و حتی در شیرخواران پره ترم، احتمالاً بدلیل وجود آنزیمها در شیر مادر و راههای آلترناتیو هضم در روده کوچک کامل است. جذب فعال D- glucose در شیرخواران کمتر از ۳۷ هفته نسبت به نوزادان متولد شده در ۳۷ هفتهگی کمتر و تقریباً $\frac{2}{3}$ بالغین می‌باشد. نفوذ پذیری جدار روده نسبت به مواد محلول متابولیزه نشده در نوزاد بخصوص در نوزادان پره ترم زیاد است.

فعالیت لاکتاز جنین انسان در سن ۲۶ تا ۳۰ هفتهگی ۳۰٪ نوزاد فول ترم است ولی از ۳۵ هفتهگی به بعد افزایش می‌یابد. این مسئله در مورد نوزادان پره مچور نیز صادق است و وابسته به مصرف شیر نمی‌باشد، در انتهای هفته اول زندگی میزان لاکتاز بطور سریع افزایش می‌یابد.

در اکثریت جمعیتهای انسانی، فعالیت لاکتاز در حد ۵ سالگی کم می‌شود و میزان آن در بالغین کم است، در عده کمی از انسانها بخصوص نژاد اروپای شمالی عده کمی از سایر نژادها، فعالیت آنزیم کاهش نیابد و یا حتی به حد نزدیک به دوران شیرخودگی باز می‌گردد. این اتفاق مشابه کاهش فعالیت آنزیم لاکتاز در

در پستانداران است که در زمان از شیر گرفتن به ۱۰٪ میزان اولیه خود می‌رسد. مکانیسم این پدیده مربوط به ژن این آنزیم و تنظیم فعالیت آن در روده می‌باشد.

ترشح لیپیدهای صفراوی در ۲۲ هفتهگی شروع شده و کیسه صفرای جنین حاوی کلسترول، لسی تین و نمکهای صفراوی می‌باشد. چهار نوع لیپاز فعال در دستگاه گوارش نوزاد وجود دارد که شامل زبانی، معدی، لیپاز ترکیب شده با نمکهای صفراوی موجود در کلستروم و شیر و لیپاز پانکراسی می‌باشد.

فعالیت لیپاز زبانی بین سن ۲۵-۳۴ هفتهگی ۸۰٪ افزایش می‌یابد، فعالیت لیپاز پانکراس در زمان تولد کم است. فعالیت نمکهای صفراوی و اسیدهای صفراوی در زمان تولد در نوزادان پره ترم از ترم کمتر می‌باشد. این عدم توانایی هضم چربیها با آنزیمهای موجود در شیر مادر جبران می‌شود. شیرخوار انسان ایمونوگلوبولین های در گردش خون خود را از جفت دریافت می‌کند.

سطح بالای IgA در کلستروم انسان کمک در نگهداری سطوح مخاطی نوزاد می‌نماید. IgA در بزاق نوزاد فول ترم در انتهای هفته اول زندگی قابل اندازه گیری است و در ۴ هفتهگی به حد بالغین می‌رسد.

زمان ظهور IgA در بزاق شیرخوار پره ترم ۱/۵ کیلوگرمی مشابه شیرخوار ترم می باشد.

عملکرد روده بزرگ :

بعد از تولد روده بزرگ به سرعت با باکتری‌هایی که کربوهیدراتها را به اسیدهای چرب کوتاه متابولیزه می کنند ، کلونیزه می شود، این اسیدهای چرب در کولن جذب می شوند. عملکرد اصلی کولن که نگهداری نمک و آب است و در زمان تولد غیر بالغ است ، در طول هفته اول زندگی بعد از تولد نوزاد حدود ۹ بار دفع در روز دارد. در عرض ۲ هفته این مقدار به ۳ تا ۴ بار در روز می رسد. در شیر خواران پره مچور ، میزان و حجم دفع مدفوع به میزان و حجم غذای دریافتی مربوط است که نشان دهنده عملکرد نامناسب کولن در نوزاد پره ترم می باشند.

تنظیم پاسخ ها:

بر خلاف شیرخوار فول ترم ، اولین شیر انسانی که قبل از ۳۴ هفتگی خورده شود با افزایش گلوکز، انسولین، هورمون رشد، گلوکاگن ، انتروگلوکاکن و گاسترین و موتی لین یا نوروتستین همراه نمی باشد، ولی در ۳ روز بعد از تولد پاسخی مشابه شیر خواران بالغ ملاحظه می شود. این فعالیتها بدنبال تغذیه دهانی شروع می شود. مولتی لین باعث افزایش فعالیت و تخلیه معده در بالغین شده، آزاد شدن آن در رحم باعث دفع زودرس مکونیوم در نوزاد ترم می شود ولی این امر در نوزاد بسیار پره ترم رخ نمی دهد.

فصل پنجم

بیوشیمی

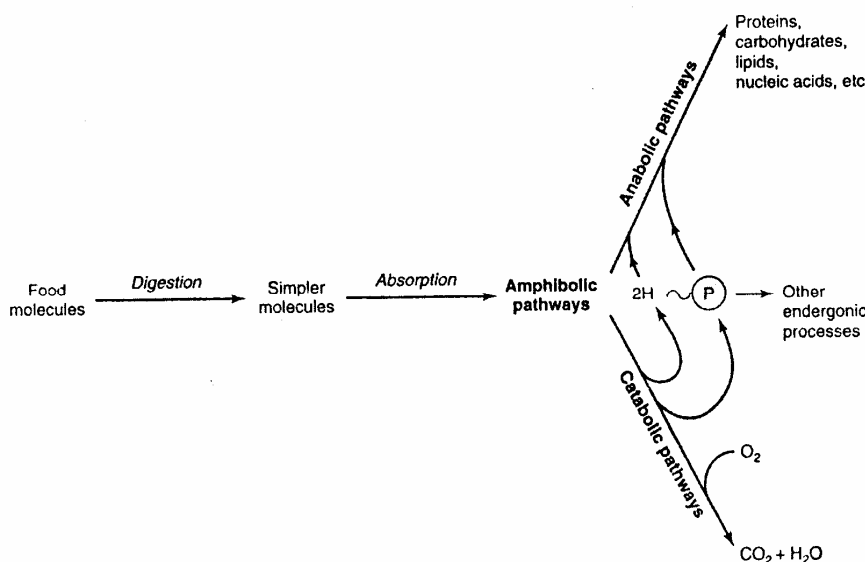
فهرست مطالب:

- مقدمه تعریف متابولیسم
- مسیرهای متابولیک
- هضم و جذب
- مروری بر متابولیسم واسطه
- چرخه اسید سیتریک کاتابولیسم استیل COA
- بیماریهای ذخیره گلیکوژن و دیگر اختلالات ارثی متابولیسم کربوهیدراتها
- عدم تحمل فروکتوز
- اثرات مصرف زیاد فروکتوز بر متابولیسم
- اختلالات مربوط به متابولیسم کربوهیدراتها- متابولیسم الکل- باربیتورهاها و ارتباط آنها با یکدیگر
- اختلالات متابولیسم چربی ها
- استئاتوره
- کبد چرب
- سنگ های کیسه صفرا
- بیوسنتز اسیدهای صفراوی
- متابولیسم مواد کتونی
- ناهنجاریهای تواری مربوط به اسفنگولیپیدها
- اختلال در متابولیسم نوکلئوتیدها
- اختلالات مربوط به جذب و بازجذب بعضی از اسیدهای آمینه
- سیکل الانین گلوکز

مروری بر متابولیسم واسطه ای

مقدمه

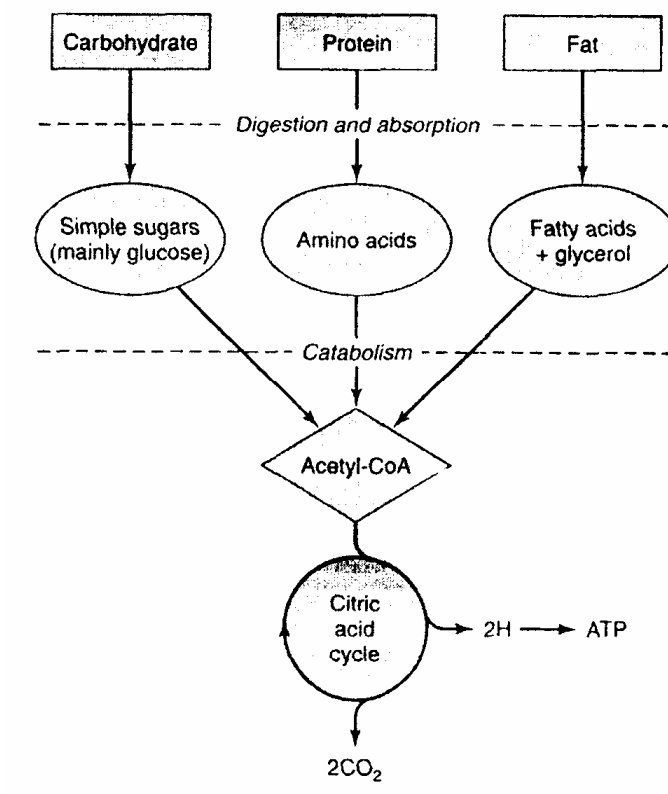
سرنوشت اجزای موجود در رژیم غذایی پس از گوارش و جذب، متابولیسم واسطه ای نامیده می شود. در نتیجه، این مبحث میدان وسیعی را در بر می گیرد که نه تنها به تشریح مسیرهای متابولیک مربوط به ملکول های خاص می پردازد بلکه سعی در فهم روابط بین آنها و مکانیسم های تنظیم کننده متابولیت ها در مسیرهای مربوطه دارد. مسیرهای متابولیک به سه گروه تقسیم می شوند (شکل ۱) (۱) مسیرهای آنابولیک، مسیرهایی هستند که در سنتز ترکیبات تشکیل دهنده ساختمان و تشکیلات بدن دخالت دارد. سنتز پروتئین یکی از این مسیرهاست. انرژی آزاد مورد نیاز این فرآیند از طریق گروه بعدی حاصل می شود. (۲) مسیرهای کاتابولیک: شامل فرایندهای اکسیداتیوی هستند که موجب رهاسازی انرژی آزاد، معمولاً به شکل فسفات پر انرژی یا اکی والان های احیا کننده می شوند، مانند زنجیره تنفسی و فسفویلاسیون اکسیداتیو. (۳) مسیرهای آمفینولیک بیش از یک نقش ایفا می کنند، بر سر «چهارراههای» متابولیسم قرار دارند و به عنوان پلی بین مسیرهای آنابولیک و کاتابولیک عمل می کنند، مانند چرخه اسید سیتریک.



شکل ۱: سه گروه اصلی از مسیرهای متابولیک. مسیرهای کاتابولیک برای به راه انداختن مسیرهای آنابولیک، اکی والان های احیا کننده (2H) یا فسفات پر انرژی (P) آزاد می کنند. مسیرهای آمفینولیک به عنوان رابط بین دو گروه دیگر عمل می کنند.

مسیرهای متابولیک اصلی مسوول پردازش محصولات اصلی هضم هستند.

ماهیت مواد خوراکی، طرح اصلی متابولیسم را در بافتها تعیین می کند. پستاندارانی همچون انسان به پردازش محصولات جذب شده حاصل از هضم کربوهیدرات، چربی و پروتئین موجود در رژیم غذایی نیاز دارند. این محصولات (به ترتیب) عمدتاً گلوکز، اسیدهای چرب و گلیسرول و اسیدهای آمینه هستند. در نشخوار کنندگان و (در مقیاس کمتر سایر گیاه خواران)، سلولز خورده شده به وسیله میکروارگانیسم های همزیست به اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاهتر (استیک، پروپیونیک، بوتیریک) هضم می شود و متابولیسم بافتی این حیوانات به مصرف اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاهتر (به عنوان سوسترهای عمده) سازگاری پیدا کرده است. تمامی این فرآورده های گوارشی به وسیله مسیرهای متابولیک مربوط به خود، به یک فرآورده مشترک به نام استیل-CoA تبدیل می گردند. استیل-CoA به وسیله چرخه اسیدسیتریک به طور کامل اکسیده می شود (شکل ۲).



شکل ۲: نمایش مراحل عمده مسیر کاتابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی موجود در غذا. تمامی مسیره منجر به تولید استیل CoA می شوند. استیل-CoA در چرخه اسید سیتریک اکسید می شود و در نهایت طی فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو، ATP را به وجود می آورد.

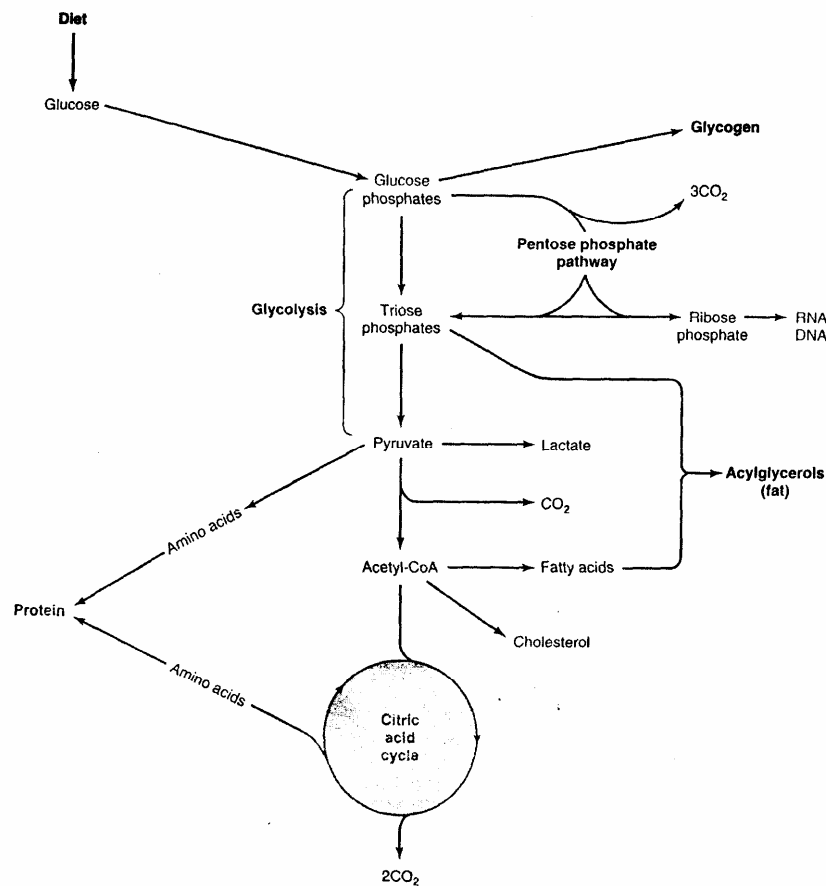
متابولیسم کربوهیدرات برتامین و مصرف گلوکز متمرکز شده است (شکل ۳)

گلوکز در همه سلول های پستانداران، توسط مسیر گلیکولیز، به پیرووات و لاکتات متابولیزه می شود. گلوکز یک سوبسترای منحصر به فرد است زیرا گلیکولیز در صورت فقدان اکسیژن (شرایط بیهوایی) نیز صورت می گیرد. در این حالت محصول نهایی، لاکتات است. با این حال بافتی که قادر به مصرف اکسیژن هستند (هوازی)، می توانند پیرووات را به استیل-CoA متابولیزه کنند. این ماده می تواند به منظور اکسیداسیون کامل به H_2O و CO_2 ، همراه با آزاد سازی مقدار انرژی زیادی به صورت ATP در فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو، وارد چرخه اسیدسیتریک شود (شکل ۲-۱۸). بنابراین، گلوکز سوخت اصلی بسیاری از بافتها می باشد. گلوکز (و بعضی از متابولیت های آن) در فرایندهای دیگری نیز شرکت دارند، برای مثال (۱) تبدیل به پلیمر ذخیره ای آن، گلیکوژن، به ویژه در عضله اسکلتی و کبد.

(۲) مسیر پنتوز فسفاتک ه از ترکیبات واسطه ای گلیکولیز منشا می گیرد. این مسیر، منبع اکی والان های احیا کننده (2H) مورد نیاز برای بیوسنتز احیا کننده برای مثال، بیوسنتز اسیدهای چرب است و همچنین منبعی است برای ریبوز، که در تشکیل نوکلئوتید و اسید نوکلئیک اهمیت دارد.

(۳) تریوز فسفات، قسمت گلیسرول از اسیل گلیسرول ها (چربیها) را به وجود می آورد.

(۴) پیرووات و ترکیبات واسطه ای چرخه اسید سیتریک، اسکلت کربنی لازم برای سنتز اسیدهای آمینه را تامین می کنند و استیل-CoA، سنگ بنای اسیدهای چرب دارای زنجیره بلند و کلسترول است؛ کلسترول، پیش ساز تمامی استروئیدهای سنتز شده در بدن می باشد. گلوکونئوزن، فرایندی است که پیش سازهای غیر کربوهیدراتی، مانند لاکتات، اسیدهای آمینه و گلیسرول، گلوکز تولید می کند.



شکل ۳: مروری بر متابولیسم کربوهیدرات با نمایش محصولات نهایی و مسیرهای اصلی. گلوکونوژنز نشان داده نشده است.

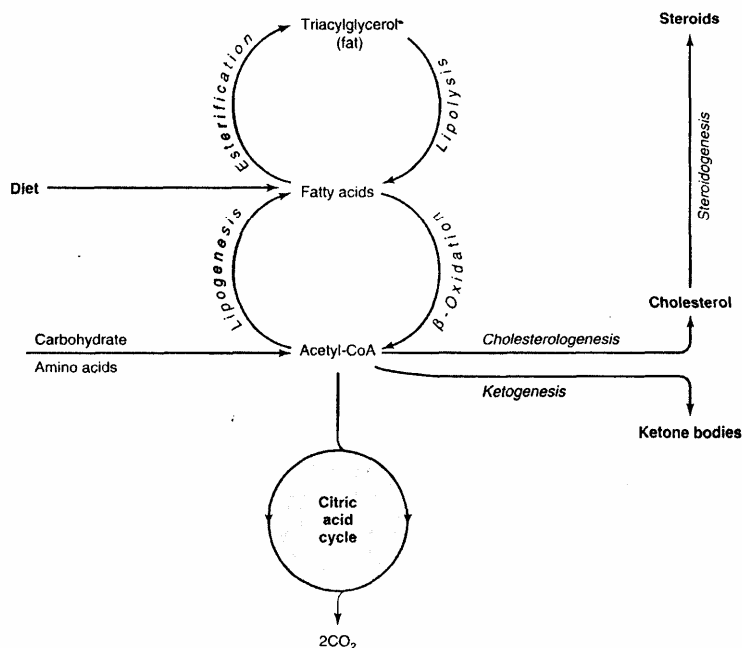
متابولیسم چربی عمدتاً به اسیدهای چرب و کلسترول مرتبط است (شکل ۴)

منبع اسیدهای چرب دارای زنجیره بلند چربی موجود در غذا و سنتز اولیه از استیل-CoA حاصل از کربوهیدرات می باشد. در بافتها، اسیدهای چرب ممکن است به استیل-CoA اکسیده شوند (β -اکسیداسیون) یا به اسیل گلیسرول ها استریفیه گردند که در حالت اخیر به صورت تری اسیل گلیسرول (چربی)، ذخیره اصلی کالری بدن را تشکیل می دهند. استیل-CoA حاصل از β -اکسیداسیون ممکن است چندسرنوشت مهم داشته باشد.

(۱) همانند استیل-CoA حاصل از کربوهیدرات، از طریق چرخه اسید سیتریک با اکسیداسیون کامل به H_2O و CO_2 تبدیل می شود. اسیدهای چرب به وسیله β -اکسیداسیون و چرخه اسید سیتریک، مقدار قابل ملاحظه ای انرژی آزاد می کنند و بنابراین سوختهای بافتی بسیار موثری هستند.

(۲) این ماده منبع اتم های کربن در کلسترول و سایر استروئیدهاست.

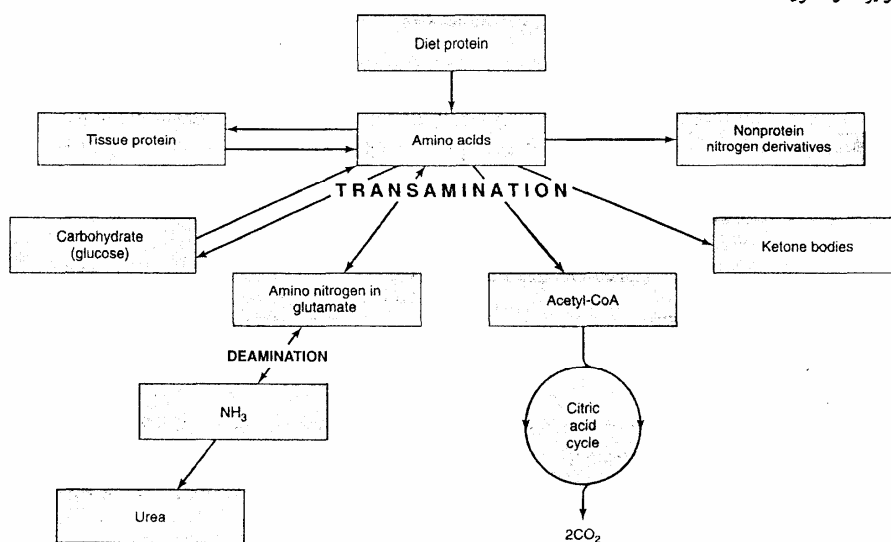
(۳) این ماده در کبد، اجسام کتون (استون، استواستات و ۳-هیدروکسی بوتیرات) را پدید می آورد که از دیگر سوختهای بافتی محلول در آب محسوب می شوند و تحت شرایط خاصی به منابع مهم انرژی تبدیل می گردند (مانند گرسنگی شدید).



شکل ۴: مروری بر متابولیسم اسید چرب با نمایش محصولات نهایی و مسیرهای اصلی. اجسام کتونی شامل استواستات، ۳-هیدروکسی بوتیرات و استون هستند.

ترانس آمیناسیون، قسمت اعظم متابولیسم اسیدهای آمینه را تشکیل می دهد (شکل ۵)

وجود اسیدهای آمینه برای سنتز پروتئین ها ضروری است. بعضی از این اسیدهای آمینه، لازم است از طریق غذا تامین شوند (اسیدهای آمینه ضروری) زیرا بافتها قادر به سنتز آنها نیستند. سایر اسیدهای آمینه، یا اسیدهای آمینه غیرضروری نیز در غذا وجود دارند ولی می توانند از ترکیبات واسطه ای به وسیله ترانس آمیناسیون و با استفاده از نیتروژن آمینوی سایر اسیدهای آمینه مازاد نیز ساخته شوند. پس از دامیناسیون، نیتروژن آمینوی اضافی به صورت اوره برداشته می شود و اسکلتهای کربنی که پس از ترانس آمیناسیون باقی می ماند، (۱) از طریق چرخه اسید سیتریک به CO₂ اکسیده می شوند، (۲) گلوکز ایجاد می کنند (گلوکونئوزن)، یا (۳) اجسام کتونی را به وجود می آورند. علاوه بر ضرورت وجود اسیدهای آمینه برای سنتز پروتئین، این ترکیبات پیش ساز بسیاری از ترکیبات مهم دیگر، مانند پورین، ها پیریمیدین ها و هورمون هایی مانند اپی نفرین و تیروکسین نیز هستند.



شکل ۵: مروری بر متابولیسم اسید آمینه با نمایش محصولات نهایی و مسیرهای اصلی

خلاصه

۱. محصولات هضم، سنگ بنای بیوسنتز مولکول های پیچیده و همچنین ، سوخت مور نیاز فرآیندهای حیاتی را در بافتها تامین می کنند.
۲. تقریباً همه محصولات هضم کربوهیدرات، چربی و پروتئین پیش از اکسیداسیون نهایی و تبدیل به CO_2 در چرخه اسید سیتریک، به یک متابولیک مشترک (استیل-CoA) متابولیزه می شوند.
۳. استیل-CoA به عنوان سنگ بنای بیوسنتز اسیدهای چرب دارای زنجیره بلند، کلسترول و سایر استروئیدها از کربوهیدرات و بیوسنتز کلسترول و اجسام کتونی از اسیدهای چرب نیز مورد استفاده قرار می گیرد.
۴. گلوکز، اسکلت های کربنی مورد نیاز برای گروه گلیسرول چربی و تعدادی از اسیدهای آمینه غیر ضروری را فراهم می کند.
۵. تمامی محصولات هضم که محلول در آیند، مستقیماً از طریق ورید باب برای تغییر و تبدیل به کبد منتقل می شوند. این تغییرات غالباً به صورت اکسیداسیون یا سنتز ملکول هایی است که بعضی از آنها (مانند پروتئین های پلاسما) به باقی قسمتهای بدن منتقل می شوند. کبد در تنظیم غلظت بسیاری از ترکیبات خون، شامل گلوکز و اسیدهای آمینه نقش مستقیمی بر عهده دارد، زیرا عمل اصلی آن برآوردن نیازهای بافتهای خاج کبدی است.
۶. علاوه بر هسته ، سه بخش متابولیک زیر سلولی مهم وجود دارند. سیتوزول، جایگاه مسیرهای گلیکولیز، گلیکوژنز، گلیکوژنولیز، مسیر پنتوز فسفات و لیپوژنز است. میتوکندری جایگاه آنزیم های اصلی اکسیداسیون، شامل آنزیم های چرخه اسید سیتریک، β -اکسیداسیون اسیدهای چرب و زنجیره تنفسی است. متابولیسم اسیدهای آمینه نه تنها در سیتوزول و میتوکندری، بلکه در شبکه اندوپلاسمیک نیز صورت می گیرد. در شبکه اندوپلاسمیک در محل ریبوزوم ها، اسیدهای آمینه به پروتئین ها مبدل می شوند. غشاهای شبکه اندوپلاسمیک دارای آنزیم های مربوط به بسیاری از فرآیندهای دیگر از جمله تشکیل گلیسرولیپید و متابولیسم داروها نیز هستند.
۷. مسیرهای متابولیک به وسیله مکانیسم های سریعی که به فعالیت آنزیم های موجودتاثیر می گذارند (مانند تغییر آلواستریک و کووالانسی)، تنظیم می شوند تغییر کووالانسی اغلب به وسیله فعالیت هورمون ها آغاز می شود. هورمون ها به وسیله مکانیسم های دراز مدت از طریق پیشبرد یا مهار سنتز آنزیم از راه بیان ژن نیز اعمال اثر می کنند.

چرخه اسید سیتریک : کاتابولیسم استیل CoA

مقدمه

چرخه اسید سیتریک (چرخه کربن، چرخه اسیدتری کربوکسیلیک)، شامل یک سری از واکنشها در میتوکندری است که امکان کاتابولیسم واحدهای استیل را فراهم آورده، اکی والان های هیدروژن را آزاد میکنند و از طریق اکسیداسیون موجب آزاد سازی قسمت اعظم انرژی به دست آمده از سوختهای بافتی و جذب و ذخیره آن به صورت ATP میشوند واحدهای استیل به شکل استیل-CoA ($\text{CH}_3\text{-CO-S-CoA}$)، استات فعال، استری از کوآنزیم A، هستند. CoA دارای ویتامین اسیدپانتوتنیک است.

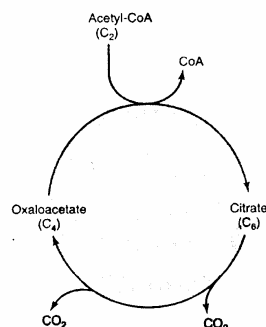
اهمیت زیست پزشکی

مهمترین نقش چرخه اسید سیتریک، عمل کردن به عنوان مسیر مشترک نهایی برای اکسیداسیون کربوهیدرات ها، چربی ها و پروتئین هاست؛ چرا که گلوکز، اسیدهای چرب و بسیاری از اسیدهای آمینه همگی به استیل-CoA یا مواد واسطه ای این چرخه متابولیزه می شوند. ضمناً این چرخه در گلوکونئوزن، ترانس آمیناسیون، دامیناسیون و لیپوژن هم نقش مهمی دارد. تعدادی از این فرایندها در بسیاری از بافتها صورت می گیرند ولی کبد، تنها بافتی است که در آن همگی این واکنشها به میزان قابل ملاحظه ای انجام می شوند. به همین دلیل در حالاتی نظیر هپاتیت حاد و یا سیروز که به ترتیب در آن تعداد زیادی از سلول های کبدی تخریب یا به وسیله بافت همبند جایگزین می شوند، عواقب مهمی به وجود می آید. یکی از شواهد موجود در مورد اهمیت حیاتی چرخه اسید سیتریک، این واقعیت است که ناهنجاریهای ژنتیکی بسیار معدودی (اگر اصولاً ناهنجاری وجود داشته باشد) در مورد آنزیم های مربوط به این چرخه در انسان گزارش شده است؛ احتمالاً این ناهنجاریها با نمو طبیعی منافات دارند.

چرخه اسید سیتریک، سوبسترای زنجیره تنفسی را فراهم می سازد.

اساساً، این چرخه شامل ترکیب یک ملکول استیل-CoA با اسید دی کربوکسیلیک چهار کربنی اگزوالو استات است که منجر به تشکیل اسید تری کربوکسیلیک ۶ کربنی (سیترات) می شود. سپس، این ترکیب واکنشهایی را طی می کند که در مسیر آنها دو ملکول CO_2 آزاد و اگزوالو استات مجدداً تولید می شود (شکل ۱-۱۸). از آنجایی که تنها به مقدار اندکی اگزوالو استات برای تسریع تبدیل مقدار زیادی از واحدهای استیل به CO_2 نیاز است، می توان نقش اگزوالو استات یک نقش کاتالیتیک فرض کرد.

چرخه اسید سیتریک، بخش مهمی از فرایندی است که قسمت اعظم انرژی آزاد شده طی اکسیداسیون کربوهیدرات ها، چربیها و اسیدهای آمینه را قابل استفاده می سازد. در جریان اکسیداسیون استیل-CoA در این چرخه، و در نتیجه فعالیت دهیدروژنازهای اختصاصی، اکی والان های احیا کننده به شکل هیدروژن یا الکترون ساخته میشوند. سپس، این اکی والانهای احیا کننده وارد زنجیره تنفسی می شوند که در آن مقادیر زیادی ATP از طریق فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می شود (شکل ۲-۱۸: بخش ۱۴ را نیز مطالعه کنید). این فرایند هوازی است و به اکسیژن، به عنوان اکسیدان نهایی اکی والان های احیا کننده نیاز دارد. بنابراین، فقدان O_2 (آنوکسی) یا کمبود نسبی آن (هیپوکسی) موجب مهار کامل یا نسبی این چرخه می شود. آنزیم های چرخه اسید سیتریک در ماتریکس میتوکندری، به صورت آزاد یا متصل به سطح داخلی غشای داخلی میتوکندری، قرار دارند و از این طریق انتقال اکی والان های احیا کننده را به آنزیم های زنجیره تنفسی مجاور خود آنها نیز در غشا داخلی میتوکندری قرار دارند، تسریع می کنند.



شکل ۱۰: چرخه اسید سیتریک، نمایش نقش کاتالیتیک اگزوالو استات

بیماری های ذخیره گلیکوژن و دیگر اختلالات ارثی متابولیسم کربوهیدرات

سنتر و تجزیه کربوهیدرات، نقش مهمی در عملکرد سلولی ایفا می کند و انرژی مورد نیاز برای اغلب فرایندهای متابولیک را فراهم می آورد. کربوهیدرات های مورد بحث شامل سه مونوساکارید: گلوکز، گالاکتوز، و فروکتوز و یک پلی ساکارید، گلیکوژن می باشند؛ مسیرهای بیوشیمیایی مرتبط با متابولیسم این کربوهیدرات ها در شکل ۱-۳۵۰ نشان داده شده اند. گلوکز، سوسترای اصلی متابولیسم انرژی در انسان به شمار می رود. متابولیسم گلوکز، ATP را از طریق گلیکولیز و فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی تامین می کند. منبع دائمی گلوکز از دریافت رژیم غذایی و گلوکونئوز، می باشد سطح گلوکز نرمال خون را حفظ می کند. منابع گلوکز در رژیم غذایی ما، توسط مصرف پلی ساکاریدها، عمدتاً نشاسته، و دی ساکاریدها، نظیر لاکتوز، مالتوز، و سوکروز تامین می شود. گالاکتوز و فروکتوز، دو مونوساکارید دیگر می باشند که سوخت متابولیسم سلولی را فراهم می سازند؛ با اینحال، نقش آنها به عنوان منابع سوختی در مقایسه با گلوکز، کمتر قابل ملاحظه است. گالاکتوز از لاکتوز (گالاکتوز + گلوکز) مشتق می شود، که در شیر و محصولات لبنی یافت می گردد. گالاکتوز می تواند در صورت نیاز به گلیکوژن ملحق شود و بنابراین به صورت منبع گلوکز درآید. گالاکتوز نیز جزء مهمی از گلیکولیپیدهای خاص، گلیکوپروتئین ها و گلیکوآمینوگلیکان ها به شمار می رود. دو منبع مهم غذایی فروکتوز، شامل سوکروز (فروکتوز+گلوکز)، شیرین کننده مورد استفاده شایع، و خود فروکتوز است که در میوه ها، سبزیجات و عسل یافت می شود.

این فصل با اختلالات ارثی متابولیسم کربوهیدرات که توسط نقایصی در آنزیمها یا پروتئین های انتقالی موثر در متابولیسم گلیکوژن، گلوکونئوز و گلیکولیز (جدول ۱-۳۵۰) ایجاد می شود، سروکار دارد. نقایص متابولیسم گلیکوژن به طور معمول موجب تجمع گلیکوژن در بافت ها می گرد؛ بنابراین نام بیماریهای ذخیره گلیکوژن به خود می گیرند. نقایص گلوکونئوز و مسیرهای گلیکولیز نظیر متابولیسم گالاکتوز و فروکتوز، معمولاً موجب تجمع گلیکوژن نخواهند شد.

تظاهرات بالینی اختلالات مختلف متابولیسم کربوهیدرات، به میزان قابل ملاحظه ای با یکدیگر تفاوت دارند. این نشانه ها می تواند شامل طیف بی ضرر تا مرگبار باشند. برخلاف اختلالات متابولیسم لیپید، موکولی ساکاریدوزها، یا دیگر بیماریهای ذخیره ای، درمان رژیمی در بسیاری از اختلالات کربوهیدرات موثر بوده اند. تقریباً تمامی ژن های مسئول نقایص ارثی متابولیسم کربوهیدرات، تکثیر و جهش های مربوطه معین گردیده اند. پیشرفت های حاصل در فهم اساس ملکولی این اختلالات، به منظور بهبود تشخیص و کنترل بیماری مورد استفاده قرار می گیرد و برخی از این اختلالات نامزد انجام کارآزمایی های ژن درمانی به شمار می روند.

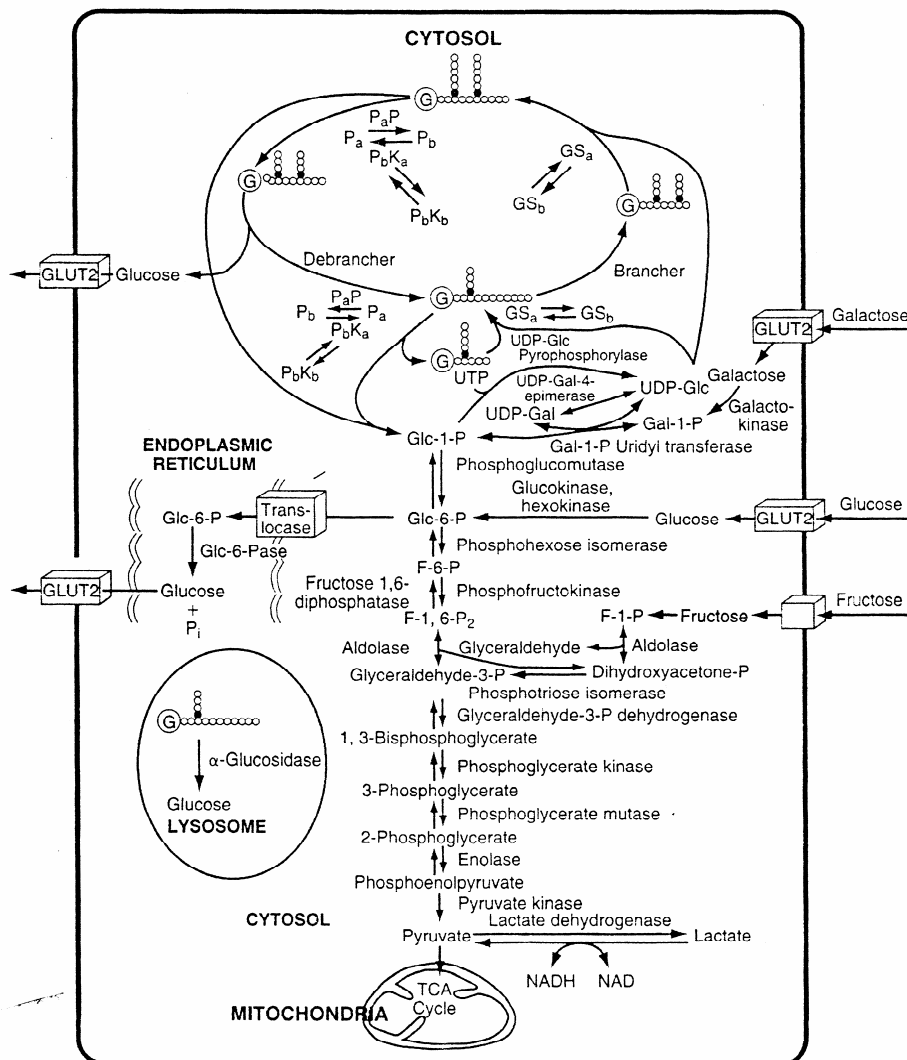
گلیکوژن، فرم ذخیره ای گلوکز در سلول های حیوانی، از ملکول گلوکز تشکیل می شود که توسط پیوند های α 1-4 و به صورت زنجیره های مستقیم به یکدیگر متصل می شوند و از هر ۴ تا ۱۰ ملکول، یک شاخه با پیوندهای α 1-6 جدا می گردد. این ملکول درخت مانند می تواند دارای وزن ملکولی به میزان چندین میلیون واحد باشد و ممکن است به نحوی تجمع یابد که ساختمان های قابل مشاهده ای را در میکروسکوپ الکترونی تشکیل دهد. گلیکوژن در عضله، قطعات بتا را تشکیل می دهد، که به صورت کروی می باشند و تا ۶۰۰۰۰ ملکول گلوکز را تشکیل می دهند. هر قطعه بتا، محتوی یک پروتئین با پیوند کووالانسی موسوم به گلیکوژنین^۱ می باشد. کبد، محتوی قطعات بتا و قطعات گلیکوژنی گل مانند موسوم به قطعات آلفاست، که به نظر می رسد از تجمع قطعات بتا حاصل شوند.

عملکرد اولیه گلیکوژن در بافت های مختلف، متفاوت است. در عضله اسکلتی، گلیکوژن به عنوان منبع سوخت ذخیره می شود که در طی فعالیت عضلانی، به منظور مصرف کوتاه مدت و پرانرژی مورد استفاده قرار می گیرد؛ در مغز، مقادیر مختصری از گلیکوژن ذخیره شده در طی دوره های کوتاه هیپوگلیسمی یا هیپوگلیسمی، به عنوان یک منبع فوری انرژی بکار می روند. در مقابل، کبد پس از مصرف غذا، گلوکز را از جریان خون جذب می کند و آنرا به صورت گلیکوژن ذخیره می نماید. هنگامیکه سطح خونی گلوکز شروع به کاهش می کند، کبد مجدداً گلیکوژن را مجدداً به گلوکز تبدیل و آنرا وارد گردش خون می نماید تا مورد استفاده مغز و اریتروسیت ها که نمی توانند گلیکوژن را به میزان قابل ملاحظه ای ذخیره نمایند قرار گیرد.

بیماری های ذخیره گلیکوژن، شامل اختلالاتی ارثی می باشند که متابولیسم گلیکوژن را درگیر می نمایند. اختلالات هریک از آنزیم های واقعی، موثر در سنتز یا تجزیه گلیکوژن نقش دارد و تنظیم آن، موجب انواعی از بیماری های ذخیره گلیکوژن خواهد شد (شکل ۱-۳۵۰) که در آن، کیفیت، کمیت یا هر دو ویژگی گلیکوژن، تحت تاثیر قرار می گیرد. شرایطی که تجمع گلیکوژن بافتی، به صورت ثانویه می باشد. نظیر درمان بیش از حد دیابت قندی توسط انسولین یا تجویز مقادیر دارویی گلوکوکورتیکوئیدها، در این بخش مورد بحث قرار نمی گیرد.

بیماری های ذخیره گلیکوژن، به صورت اعداد و با توجه به نقص آنزیمی مشخص شده تقسیم می شدند. این اختلالات می توانند بر اساس ارگان های مبتلا و تظاهرات بالینی طبقه بندی گردند که در این فصل، بدین شکل مورد بحث قرار گرفته اند (جدول ۱-۳۵۰).

از آنجا که کبد و عضله از گلیکوژن فراوانی برخوردارند، این بافت ها، شایع ترین و جدی ترین بافت های مبتلا به شمار میروند. بیماری های ذخیره گلیکوژن کبدی نیز می توانند به دو گروه طبقه بندی شوند، که از درجاتی از همپوشانی برخوردارند. اختلال اول، به صورت هیپاتومگالی و اختلال دوم بصورت هیپوگلیسمی مشخص می شود. زیرا که متابولیسم کربوهیدرات در کبد، سطح گلوکز پلاسما را کنترل می کند.



شکل ۱-۳۵۰. مسیرهای متابولیک در ارتباط با بیماری های ذخیره لیزوزومی و اختلالات گلاکتوز و فروکتوز. مخفف های غیراستاندارد عبارتند از: GS_a، گلیکوژن سنتاز فعال؛ GS_b، گلیکوژن سنتاز غیرفعال؛ P_a، فسفوریلاز فعال؛ P_b، فسفوریلاز غیرفعال؛ P_aP، فسفاتاز a فسفاتاز؛ P_bK_a، فسفوریلاز b کیناز فعال؛ P_bK_b، فسفوریلاز b کیناز غیرفعال؛ G، گلیکوژنین، اولین پروتئین سنتز گلیکوژن.

اختلالات مربوط به ذخیره گلی کوژن

اختلالات ذخیره گلی کوژن به مجموعه عوارضی گفته می شود که طی آن سنتز گلی کوژن مختل می شود یا در شکستن مولکولهای آن اشکال به وجود می آید هم چنین ممکن است مولکولهای غیرطبیعی گلی کوژن نیز تهیه و ذخیره شود بطور کلی در این دسته از بیماریها ذخیره گلی کوژن طبیعی و غیر طبیعی در نسوج مختلف بیش از حد طبیعی است. از نظر بالینی ناهنجاریهای ذخیره گلیکوژن به دو دسته تقسیم می شوند دسته اول شامل عوارضی می شود که تاثیر آنها به طور عمده بر روی کبد است مانند بیماری فون ژیرکه دسته دوم شامل عوارضی است که ماهیچه و قلب را تحت تاثیر خود قرار می دهد.

مشخصات و عوارض مربوط به ناهنجاریهای ذخیره گلی کوژن در جدول زیر نشان داده می شود.

گروه بندی	آنزیم تحت تاثیر	بافت تحت تاثیر	علائم کلینیکی	نام دیگر بیماری
I	گلوکوز ۶-فسفاتاز	کبد، کلیه، روده	بزرگ شدن کبد و کلیه ها؛ توقف رشد؛ هیپوگلیسمی، اسیدوز، هیپرلیپمی	بیماری فون گیر که، گلیکوژن کبدی و کلیوی
II	۱، ۴ گلوکوزیداز لیزوزومی	تمام ارگانها	بزرگ شدن قلب و کبد	بیماری پمپی گلیکوژن ژنرالیزه، گلیکوژن قلبی
III	آنزیم شاخه شکن	کبد، عضله، قلب	بزرگ شدن کبد، طبیعی بودن لیپیدها، گلوکز و الکتروکاردیوگرام	بیماری کری، بیماری فورب، دکسترینوز محدود
IV	آمیلاز ۱، ۴-۶ ترانس گلوکوزیلاز یا «آنزیم شاخه ساز»	غیرطبیعی بودن تمامی گلیکوژن (آمیلوپکتین)	بزرگ شدن کبد و طحال، سیروز کبدی، آسیب و نارسایی کبدی	بیماری آندرسن، آمیلوپکتینوز، گلیکوژن شاخه ای
V	کمبود فسفریلاز ماهیچه ای	عضلات مخطط	ضعف و گرفتگی عضلات به هنگام فعالیت بدون بالا رفتن غلظت لاکتات خون	سندرم مک آردل
VI	کمبود فسفریلاز کبدی	کبد	بزرگی کبد بدون بزرگ شدن طحال و عدم بروز هیپوگلیسمی و اسیدوز	هرس (سندرم هرس)

بیماری گوشه I: تیپ I علائم بالینی متنوعی دارد که از اوایل کودکی تا بلوغ دیده می شود و بیشترین موارد در بلوغ است. خستگی به علت آنمی هیپاتومگالی - اسپلنومگالی - و درد استخوان در این بیماران دیده می شود. مشخصه پاتولوژیک این بیماری وجود سلولهای گوشه در سیستم رتیکولوآندوتلیال مخصوصاً در مغز استخوان است.

بیماری گوشه II: کمتر شایع است و علامت بالینی آن سیر سریع نورودژنراتیو است. و از ابتدای کودکی شروع می شود و اختلال رشد لارنگواسپاسم و ارگاتومگالی دارد.

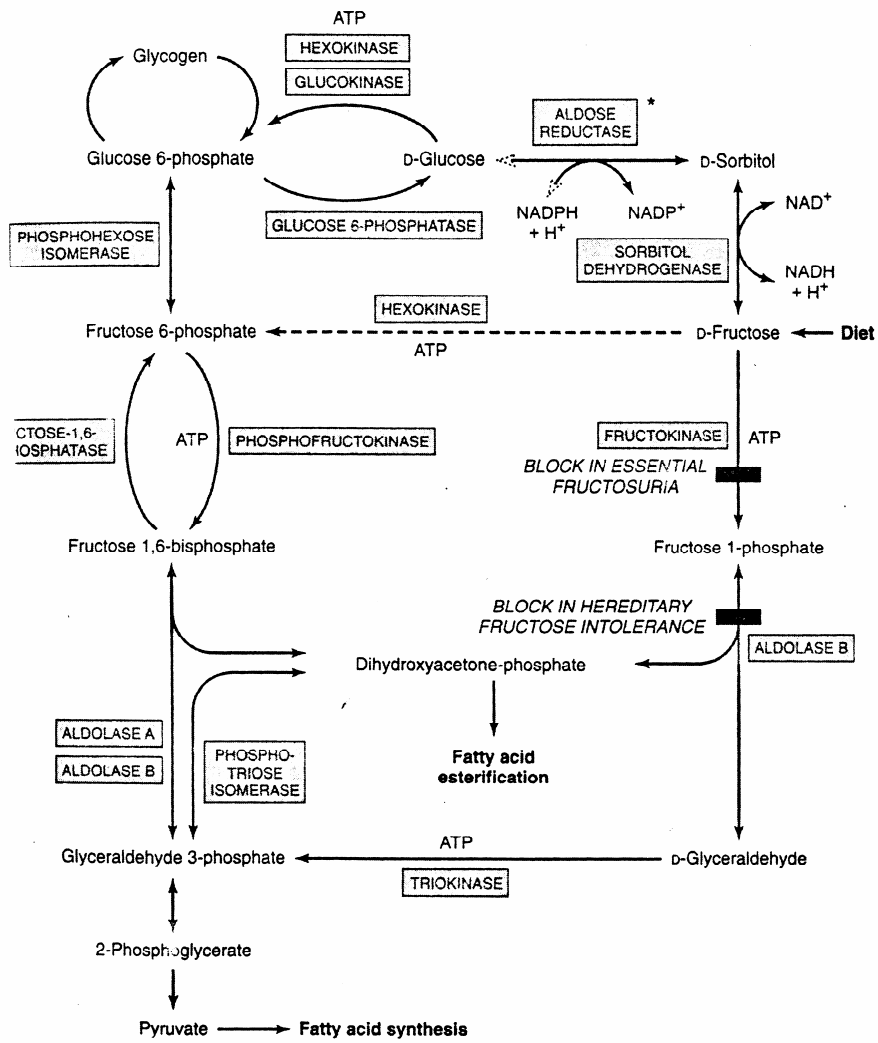
بیماری تیمن پیک A: در بدو تولد معمولاً طبیعی هستند گاهی زردی طول کشیده دارند، هیپاتواسپانومگالی، لنفادنوپاتی متوسط و اختلال پیسیکوموتور که تا ۶ ماهگی بروز می کند از علائم بالینی بیماری می باشند در تیپ B معمولاً اولین علامت اسپلنومگالی است که تا سنین بالاتر دیده می شود.

عدم تحمل فروکتوز

عدم تحمل فروکتوز یک بیماری ارثی است که در اثر کمبود آنزیم فروکتوز ۱- فسفات الدولاز بروز می کند. در این بیماری مقدار فروکتوز ۱- فسفات زیاد سبب مهار شدن بعضی از سیستم های آنزیمی بدن می شود. در اشخاص سالم در اثر مصرف بیش از حد ساکارز یا فروکتوز تا حدودی ممکن است علائم عدم تحمل فروکتوز بروز کند در چنین حالتی فروکتوز ۱ فسفات در کبد تجمع می یابد علت تجمع این ماده را فقدان ATP و فسفر معدنی در سلولهای کبدی ذکر کرده اند نظر به اینکه فسفر معدنی مهار کننده آنزیم ادنیلات دزآمنیاز است و لذا کمبود آن سبب تجمع اینوزینک اسید است (IMP) می شود ماده اخیر نیز خود یک مهار کننده قوی برای فروکتوز ۱- فسفات الدولاز است و تراکم آن تجمع فروکتوز ۱ فسفات را سبب می شود. تجمع فروکتوز ۱ فسفات و فروکتوز ۶ و ۱ بیس فسفات (در اثر کمبود آنزیم فروکتوز ۶ و ۱ بیس فسفاتاز فعالیت فسفوریلاز کبدی به طور آلوستریک مهار می کند در نتیجه هیپوگلیسمی ناشی از فروکتوز علیرغم وجود ذخائر گلی کوژن عارض می گردد.

اثرات مصرف زیاد فروکتوز بر متابولیسم

مصرف مقادیر زیاد فروکتوز در غذاهای سرشار از ساکارز یا قندهائی که در فرآورده های غذائی یا آشامیدنی به کار میروند . مقادیر زیادی فروکتوز و گلوکز را وارد ورید پورت کبد می کنند . فروکتوز در کبد سریعتر از گلوکز گلی کولیزه میشود. زیرا فروکتوز از مرحله ائی که با فسفوفروکتوکیناز کاتالیز می گردد نمی گذرد. (می دانیم که فسفوفروکتوکیناز مهمترین آنزیم در کنترل گلی کولیز می باشد) بدین ترتیب هر چه فروکتوز وارد می شود بدون کنترل مرحله گلی کولیز را طی کرده به پیرووات تبدیل می شود در نتیجه تمام این پیرووات ها در کبد می توانند در مسیر بیوستتز اسیدهای چرب تری گلیسرول و کلسترول V.D.L شرکت کنند. برای درک بهتر مراجعه شود به مبحث گلی کولیز در درسنامه مقدمات علوم پایه



متابولیزم فروکتوز: آلدولاز A در تمامی بافتها به جز کبد، وجود دارد، در کبد آلدولاز B وجود دارد. (*):

اختلالات مربوط به متابولیسم کربوهیدراتها متابولیسم الکل و باربیتوراتها، ارتباط آنها با یکدیگر

همانطور که می دانیم شاتل های گلیسروفوسفات و ملات اسپاراتات شاتل فقط برای جابجائی NADH طرح ریزی شده اند. این شاتل ها در مصرف NADH سیتوزول در راههای مختلف حائز اهمیت می باشد بعنوان مثال اولین واکنش متابولیسم الکل، اکسیداسیون این ماده است که با تولید NADH بوسیله آنزیم الکل دهیدروژناز همراه است. این آنزیم منحصرأ در سلولهای پارانیشیمی کبد وجود دارد و استالدئیدتولید شده توسط آن قادر به عبور از غشاء میتوکندری برای اکسیداسیون بوسیله یک الدئید دهیدروژناز میتوکندریایی می باشد.

NADH تولید شده بوسیله واکنش اخیر مستقیماً در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری شرکت می نماید اما NADH تولید شده بوسیله الکل دهیدروژناز سیتوزولی نمی تواند مستقیماً مورد استفاده قرار گرفته باید بوسیله یکی از شاتل ها اکسید شده به NAD^+ تبدیل گردد بنابراین توانائی بدن انسان در اکسید کردن الکل وابسته به قدرت کبد در انتقال معادل آن از مواد احیاء شده از سیتوزول به میتوکندری بوسیله سیستم های شاتلی می باشد.

تشکیل گلوکوروئیدها

یکی دیگر از وظائف مهم شاتل ها تداوم بخشیدن به تشکیل گلوکوروئیدها محلول در آب از ترکیباتی چون بیلی روتین و داروهاست. این مواد با اسید گلوکوروئیک ترکیب شده ترکیبات کنژوگه ای پدید می آورد که بوسیله مایعاتی چون ادرار، صفرا از بدن دفع می شوند. در این فرآیند UDP گلوکز اکسیده شده به UDP اسید گلوکوروئیک تولید می نماید که در مرحله بعد تولید اسید گلوکوروئیک فعال شده می نماید.

چرخه اسید گلوکوروئیک

چرخه اسید گلوکوروئیک از فرآیندهای مهم متابولیسمی گلوکز است که در کبد انجام می گیرد. اهمیت حیاتی اسید گلوکوروئیک توانائی آن در کنژوگه شدن با مواد خاص اندوژن یا اگزوژن و تشکیل دسته ای از ترکیبات که مجموعه آنها را گلوکوروئیدها می نامند. تشکیل گلوکوروئیدها در کاهش اثرات سمی داروها دفع استروئید و متابولیسم بیلی روبین اهمیت دارد. بیلی روبین محصول عمده کاتابولیسم هم (Heme) ریشه پروستتیک هموگلوبین بوده برای دفع باید با اسید گلوکوروئیک توسط آنزیم UDP گلوکوروئیل ترانسفراز کنژوگه شود تکامل فرآیند کنژوگه شدن تدریجی بوده پس از چند روز تا دو هفته پس از تولد بصورت فعال در می آید یکی از علل یرقان فیزیولوژیکی نوزادی عدم توانائی کبد نوزاد در ساختن بیلی روبین گلوکوروئید با سرعتی معادل تولید بیلی روبین است.

برای اینکه این فرآیند ادامه یابد NADH تولید شده در واکنش اول باید از سیتوپلاسم دفع گردد این عمل توسط شاتل ها صورت می گیرد. اکسیداسیون اتانول و کونژوگه نمودن داروها از خواص کبد است هنگامیکه این دو عمل توأمأ انجام گیرد ظرفیت شاتل ها کاملاً پر شده و نمی توانند وظیفه خود را که انتقال NADH از سیتوزول به داخل میتوکندری است انجام دهند بنابراین باید در نظر داشت که استفاده از ترکیبات فارماکولوژیکی با مصرف الکل نباید همراه باشند. برای مثال مصرف الکل و باربیتوراتها نباید هم زمان باشد باربیتوراتها ترکیبات دارویی بسیار خطرناکی هستند که مصرف آنها اگر همراه با مصرف الکل صورت گیرد میتواند خطرات جانبی همراه داشته باشد. زیرا اتانول متابولیسم باربیتوراتها را متوقف کرده زمان تاثیر آن ها را در بدن طولانی می نماید در حقیقت اتانول هیدروکسیلاسیون باربیتوراتها را بوسیله شبکه اندوپلاسمیک سلولهای کبدی مهار می نماید واکنش هیدروکسیلاسیون باربیتوراتها بوسیله سیستم P450 سیتوکروم وابسته به NADPH اتمام گرفته و منجر به تشکیل یک مشتق قابل حل باربیتوراتها گردیده که به سهولت از کلیه ها دفع می گردند بنابراین در حضور الکل میزان باربیتوراتها هم چنان در خون بالا بوده و سبب افزایش خمودگی در دستگاه اعصاب مرکزی می گردد.

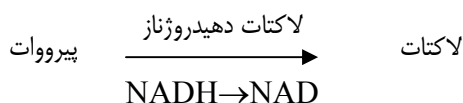
جالب توجه اینست که فرد الکلی در هنگام هوشیاری حساسیت کمتری به باربیتوراتها نشان می دهد. زیرا مصرف مداوم اتانول ظاهراً سبب ایجاد تغییرات سازشی در حساسیت اعصاب مرکزی نسبت به باربیتوراتها می گرد. هم چنین منجر به استقرار آنزیم های مربوطه به واکنشهای هیدروکسیلاسیون داروها در شبکه اندوپلاسمیک سلولهای کبدی می شود. در نتیجه فرد الکلی در هنگام هوشیاری باربیتوراتها را سریع تر متابولیزه می کنند. مثلاً چنین فردی حتی پس از مصرف چندین قرص خواب آور دچار مشکل کم خوابی یا بیخوابی می باشد زیرا کبد وی باربیتوراتها را هیدروکسیله نموده و سریعاً دفع می کند. در نتیجه

این فرد قرص های بیشتری را مصرف می نماید. اگر هم زمان الکل نیز مصرف نماید می تواند اختلالات تنفسی یا حتی مرگ به دنبال داشته باشد. زیرا اگر چه فرد الکلی در هنگام هوشیاری حساسیت کمتری نسبت به باربیتوراتها را دارد در حضور الکل حساسیت آن افزایش می یابد.

ارتباط الکل و هیپوگلیسمی در افراد الکلی

مصرف الکل به خصوص توسط فردی که سوء تغذیه دارد می تواند منجر به هیپوگلیسمی گردد نوشیدن الکل پس از کارهای سخت و پرحرارت نیز همین تاثیر را دارد. هر دو هیپوگلیسمی ناشی از اثر مهار کنندگی الکل بر روی گلوکونئوز است همانطور که می دانیم در اثر متابلیزه شدن الکل مقدار زیادی $NADH^+$ در سیتوزول تولید می شود غلظت بالای $NADH$ باعث تبدیل پیرووات به لاکتات می گردد. هم چنین تبدیل الانین به لاکتات را تقویت می کند در نتیجه مواد اولیه برای عمل کلی کونئوز موجود نمی باشد. در نتیجه این عمل اثر مهار کنندگی بر فرآیند گلی کونئوز داشته بنابراین باعث کاهش ذخیره گلیکوژن کبد می گردد در تبدیل پیرووات والانین به لاکتات منجر به تجمع مقدار زیادی لاکتات در خون می شود باعث لاکتواسیدوز شدن فرد الکلی می گردد.

لاکتواسیدوز یکی از رایج ترین شکل اسیدوزهای متابلیسمی بوده که ناشی از افزایش تولید لاکتات با کاهش مصرف آن یا هر دو می باشد همه بافت های بدن توانائی تولید لاکتات را بوسیله فرآیند گلی کولیز دارند ولی بافت مقادیر زیادی از این ماده تولید نمی کنند زیرا می توانند ATP بیشتری در اثر اکسیداسیون کامل پیرووات (یعنی داخل کرن آن در سیکل کربس) بدست آورند همه بافت های زمانی که میزان اکسیژن کم باشد یا سلول فاقد میتوکندری باشد میل و گرایش در جهت تولید لاکتات در آنها به وجود می آید بهترین مثال برای کمبود اکسیژن در فعالیت های شدید عضلانی می باشد که در اثر آن اکسیژن کافی در دسترس بافت قرار نگرفته در نتیجه سبب افزایش تولید اسید لاکتیک می شود. مثال دوم برای سلولهای فاقد میتوکندری مثل گلبولهای قرمز بالغ چون فاقد میتوکندری است برای تولید NAD^+ ناگزیر به تولید لاکتات می باشد.



برای جلوگیری از لاکتواسیدوز شدن گلبولهای قرمز لاکتات تولید شده در گلبولهای قرمز از طریق خون به کبد رسیده در آن توسط عمل گلوکونئوز به گلوکز تبدیل می شود میتواند دوباره به گلبولهای قرمز برگردد. این چرخه را چرخه کوری می نامند.

وجود گالاکتوز در خون (Galactosemia) عدم توانائی تبدیل گالاکتوز به گلوکز

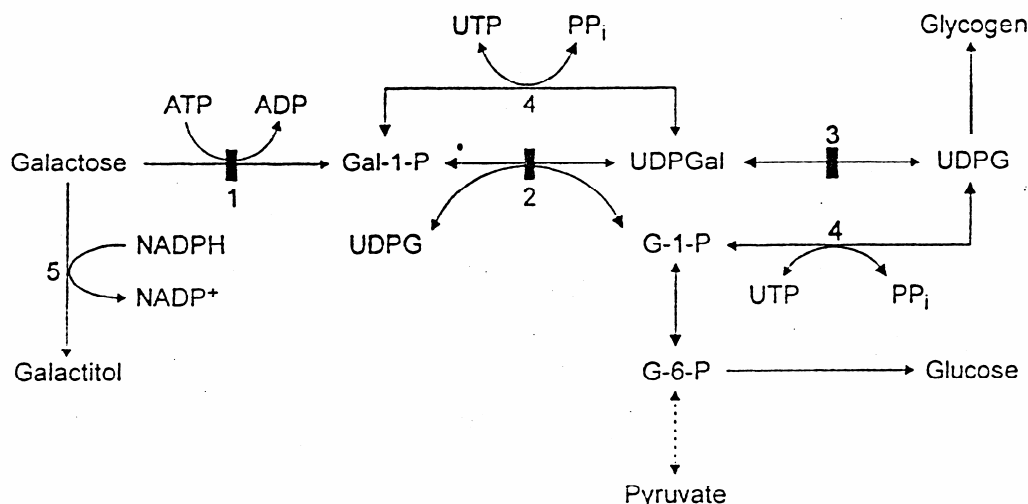
در بیماران ارثی وجود گالاکتوز در خون یا گالاکتوزومی واکنش های گالاکتوز دچار اختلالاتی می شوند که نتیجه آن عدم توانائی متابولیسم گالاکتوز حاصل از لاکتوز (قند شیری) به گلوکز بوده با ایجاد آب مروارید اختلال در رشد و حتی مرگ حاصل از آسیب های کبدی همراه است. بیمار فوق می تواند در اثر کمبود یکی از دو آنزیم گالاکتوکیناز یا گالاکتوز ۱-فسفات اوریدیل ترانسفراز در سلول ایجاد شود که این دو آنزیم به ترتیب شکل خفیف یا شدید بیماری را سبب می شوند. کودکان مبتلا به گالاکتوزومی نمی توانند گالاکتوز را به هیچ روش ممکن متابلیزه کنند. مبتلایان بتدریج که بزرگ می شوند آنزیم دیگری بنام گالاکتوز ۱-فسفات پیروفسفوریلاز جایگزین این آنزیم می شود. در نتیجه توانائی تحمل گالاکتوز را به دست می آورند.

اختلال در متابولیسم گالاکتوز

کمبود گالاکتوز I فسفات اوریدیل ترانسفراز است که نوع کلاسیک گالاکتوزومی است. علائم بالینی در نوزادی یا ابتدای شیرخوارگی شامل زردی- هیپاتومگالی- استفراغ- هیپوگلیسمی- تشنج- لتارژی- بیقراری و تحریک پذیری است. درمان حذف گالاکتوز از رژیم غذایی می باشد.

کمبود ارثی آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز

فعالیت آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز همراه با تولید NADPH می باشد که این آنزیم مهمترین آنزیم در سیکل تینوزفسفات می باشد. سلولهای که کمبود این آنزیم را دارند نمی توانند گلوکز را از طریق پنتوز فسفات اکسید نموده تولید NADPH نمایند که در گلبولهای قرمز تنها راه تولید NADPH از طریق پنتوز فسفات می باشد. در نتیجه بازیافت گلوتاتیون احیاء شده از گلوتاتیون اکسید شده کاهش می یابد. و نقش مهم گلوتاتیون احیاء شده از بین بردن مواد اکسیدانی مانند H₂O₂ می باشد که از طرق مختلف مانند بیماریهای مصرف بعضی از داروها در بدن ایجاد شده پس در نتیجه مواد اکسیداسیون متابلیزه نشده و غلظت آن در گلبولهای قرمز بالا رفته باعث پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء گلبولهای قرمز در نتیجه باعث همولیز گلبولهای قرمز می گردد. کم خونی همولیتیک یکی از اولین تظاهرات بالینی کمبود ارثی این آنزیم است. شایع ترین بیماری که در اثر کمبود این آنزیم شناخته شده بیماری فاویسم می باشد. علائم معمولاً در مدت ۲۴-۴۸ ساعت بعد از بلع مواد اکسیدان آغاز می شود. داروهایی که باعث این بیماری می شوند شامل آسپرین - سولفامیدها- داروهای مالاریا- ویتامین K، فورازولیدون می باشد و در موارد شدید هموگلوبیتوری و زردی دیده می شود.



اختلالات متابولیسم چربی ها

اختلالات متابولیسمی چربی ها شامل تعداد زیادی عوارض ارثی و اکتسابی است این عوارض می توانند جریان هضم و جذب یا نقل و انتقال و سرانجام متابولیسم را در بدن تحت تاثیر قرار دهد.

A استئاتوره

دفع بیش از حد چربی ها از طریق مدفوع را استئاتوره می نامند. علل کلی این بیماری را می توان اختلالات صفراوی ناهنجاریهای لوزالمعده ناهنجاریهای مخاط روده نام برد. در این بیماری به علت عدم جذب چربی ها مصرفی مدفوع دفع شده صابونی شکل بسیار بد حجیم می باشد.

کبد چرب

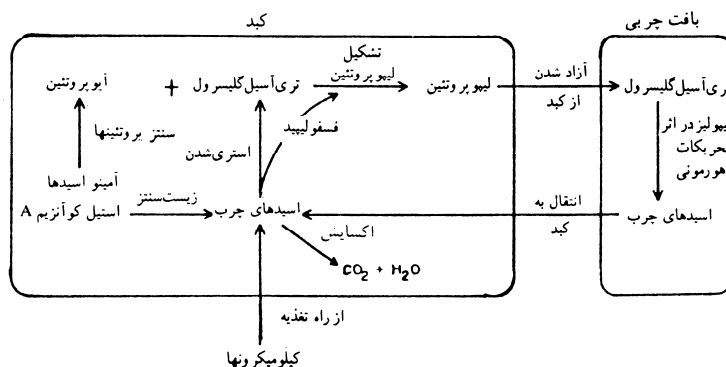
در حالت عادی در حدود ۴ درصد وزن کبد را چربی ها بخصوص تری اسیل گلیسرولها تشکیل می دهند در عوارضی که به طور کلی کبد چرب نامیده می شود. چربی ها به ویژه تری اسیل گلیسرولها در کبد افزایش می یابد. بطور کلی دلایل به وجود آمدن کبد چرب را می توان به ۲ نوع تقسیم نمود.

کبد چرب نوع I: به علت افزایش غلظت اسیدهای چرب پلاسمائی عارض می گردد از جمله علل افزایش اسیدهای چرب پلاسمائی می توان افزایش هیدرولیز تری اسیل گلیسرولها توسط آنزیم لیپاز در بافت چربی یا هیدرولیز بیش از اندازه لیپوپروتئین ها یا کیلومیکرونها به وسیله آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در بافت های غیر کبدی را نام برد در چنین شرایطی کبد با جذب اسیدهای چرب آزاد و استری نمودن آنها سعی در پایین نگه داشتن غلظت آنها در پلازما دارد لکن عدم تعادل بین میزان لیپوپروتئین ها تولیدی در کبد و اسیدهای چرب موجود منجر به ذخیره تری اسیل گلیسرولها در کبد و سرانجام ایجاد کبد چرب می شود.

کبد چرب نوع ۲: به علت وجود اختلالاتی در سنتز لیپوپروتئین ها بروز می کند که این اختلالات عبارتند از

- ۱- اختلال در سنتز اپوپروتئین ها که مواد ضروری برای سنتز لیپوپروتئین ها می باشد.
- ۲- کمبود مواد ضروری مانند فسفولیپید که برای سنتز لیپوپروتئین لازم می باشد.
- ۳- اختلال در آزاد سازی لیپو پروتئین ها از بافت کبدی

عوامل موثر در تجمع تری اسیل گلیسرولها که منجر به کبد چرب می شود در شکل زیر نشان داده شده .



سنگ های کیسه صفرا

سنگ های کیسه صفرا ساختارهای بلوری هستند که از طریق تغلیظ یا تراکم و سفت شدن اجزای طبیعی یا غیر طبیعی سازنده صفرا ایجاد می شوند این سنگ ها به سه نوع عمده تقسیم می شوند.

سنگ های کلسترولی و مختلط که ۸۰٪ از کل سنگ ها را تشکیل می دهند و سنگهای رنگدانه ای ۲۰٪ باقی مانده راشامل می شود. سنگ های کلسترولی مختلط کیسه صفرا معمولاً حاوی بیش از ۵۰٪ کلسترول منوهیدرات به علاوه مخلوطی از نمک های کلسیم رنگدانه های صفراوی پروتئین ها و اسیدهای چرب می باشند سنگ های رنگدانه ای عمدتاً متشکل از بیلروبینات کلسیم می باشند این سنگ ها کمتر از ۲۰٪ کلسترول دارند.

کلسترول اساساً در آب نامحلول است و احتیاج به (aqueous dispersion) خواه به صورت مسیل یا وزیکول دارد که در هر دو مورد برای حل آب کردن کلسترول به وجود یک لیپید دوم نیاز دارند کلسترول و فسفولیپیدها بصورت وزیکول های دو لایه تک تیغه ای به صفرا ترشح می شود. در اثر فعالیت اسیدهای صفراوی به صورت مسیل های مختلط تشکیل شده از اسیدهای صفراوی فسفولیپیدها و کلسترول در می آیند. هنگامی که محتوای کلسترول صفرا نسبت به میزان فسفولیپیدها و اسیدهای صفراوی بیشتر باشند وزیکول های ناپایدار غنی از کلسترول باقی می ماند که بصورت وزیکول های چند تیغه ای بزرگ تجمع می یابند که از آنها رسوب بلورهای کلسترول ایجاد می شود. چندین مکانیسم مهم در سنگزائی کیسه صفرا نقش دارند.

۱- افزایش ترشح صفراوی کلسترول است که می تواند در ارتباط با چاقی یا رژیم غذایی پرکالری باشد. ۲ ناشی از فعالیت هیدروکسی متیل گلو تاریل کواآنزیم CoA، (HMG8A) ردکناز که مهمترین آنزیم در کنترل سنتز کلسترول در کبد می باشد. ۳- به علت افزایش برداشت کبدی کلسترول از خون ایجاد شود علاوه بر بعضی از بیماران اختلال در تبدیل کبدی

کلسترویل به اسیدهای صفراوی در اثر کاهش فعالیت 7α هیدروکسیلاز کبدی نیز ممکن است روی دهد که به افزایش نسبت کلسترویل به اسیدهای صفراوی منجر می شود. صفراوی سنگزا ممکن است در نتیجه اختلالاتی که به چرخه روده ای - کبدی اسیدهای صفراوی اثر می گذارند ایجاد شود.

به طور کلی تمام موادی که نسبت کلسترویل به اسیدهای صفراوی را افزایش دهند باعث تشکیل سنگ صفرا می شوند مانند افزایش فعالیت $HM, GCoA$ ردکتاز یا کاهش فعالیت 7α هیدروکسیلاز کبدی.

تنها بخش کوچکی از اسیدهای صفراوی از باز جذب می گیرند با مدفوع دفع می شوند. اندازه ذخیره طبیعی اسیدهای صفراوی ۲ تا ۴ گرم است در طی هضم یک وعده غذای ذخیره اسیدهای صفراوی دست کم یک چرخه روده ای - کبدی را طی می کند تعداد این چرخه ها به حجم و ترکیب وعده های غذایی بستگی دارد. در حالت طبیعی مخزن اسیدهای صفراوی روزانه ۵ تا ۱۰ بار گردش می کند کارآیی جذب روده ای این مخزن ۹۵٪ است پس بنابراین حداکثر اتلاف اسیدهای صفراوی در مدفوع در محدوده نیم گرم در روز می باشد. ساخت روزانه اسیدهای صفراوی توسط کبد این اتلاف مدفوعی را جبران می کند. به این ترتیب حجم مخزن نمک های صفراوی ثابت نگه داشته می شود. مراحل بیوسنتز اسیدهای صفراوی در زیر نمایش داده می شود.

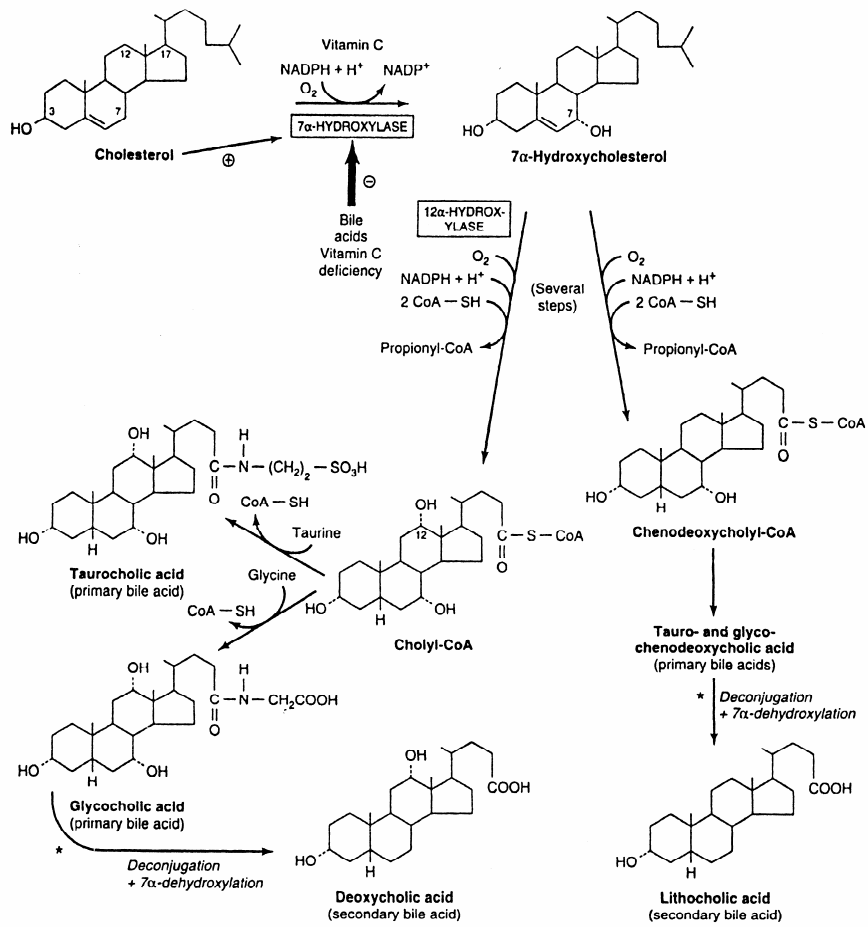
بیوسنتز اسیدهای صفراوی

بدن انسان فاقد آنزیم هائی است که بتواند کلسترویل به Co_2 و H_2O اکسیده نماید و ۸۰٪ کلسترویل در کبد به صورت تبدیل آن به اسیدهای صفراوی است با توجه به این مطلب می توان چنین نتیجه گیری کرد که تبدیل کلسترویل به اسیدهای صفراوی در کنترل میزان کلی کلسترویل بدن اهمیت خاصی دارد. روزانه حدود یک گرم کلسترویل از بدن دفع می شود نیمی از آن پس از تبدیل به اسیدهای صفراوی از طریق مدفوع دفع می گردد.

اسیدهای صفراوی در کبد از کلسترویل ساخته می شود اسیدهای صفراوی شامل چهار ترکیب: یعنی کولیک اسید، کنودزوکسی کولیک، دزوکسی کولیک اسید، لیتوکولیک اسید می باشند. کولیک اسید و کنودزوکسی کولیک اسید را اسیدهای صفراوی اولیه می نامند که بطور مستقیم از کلسترویل ساخته می شود. هیدروکسی کلسترویل مرحله اولی و تنظیمی اصلی در ساخت اسیدهای صفراوی می باشد که توسط 7α هیدروکسیلاز کاتالیز می شود. این مونواکسیژناز به اکسیژن و $NADPH_2$ و سیتوکرم $P450$ نیاز دارد. در صورتیکه دزوکسی کولیک اسید و لیتوکولیک اسید به وسیله باکتریهای روده از اسیدهای صفراوی اولیه در روده ساخته می شوند بنام اسیدهای صفراوی ثانویه نامیده می شوند. به نظر می رسد که اسیدهای صفراوی اولیه پس از تشکیل در سلولهای کبدی با کوانزیم A ترکیب شده و سپس در اثر ترکیب با گلیسین و تورین به صورت گلیکوکولیک اسید یا گلیکودزوکسی کولیک اسید یا توروکولیک اسید و یا توروکتودزوکسی کولیک اسید به داخل صفرا وارد می شوند. که به املاح صفراوی موسومند نسبت کونژوگه های گلیسین به کونژوگه های تورین در حدود ۳ به یک است

گردش روده ای - کبدی اسیدهای صفراوی

اگر چه محصولات هضم چربی از جمله کلسترویل در 100cm روده باریک جذب می شود ولی تمامی اسیدهای صفراوی اولیه و ثانویه در ایلئوم جذب می شوند ۹۹-۹۸ درصد آنها از رگ پورت به کبد باز می گردند این را چرخه روده ای کبدی می نامند فقط اسید لیتوکولیک به علت نامحلول بودن به میزان ناچیزی باز جذب می شود.



متابولیسم مواد کتونی (کتوژنز)

با برخی از شرایط متابولیکی (مانند گرسنگی و دیابت) که میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب افزایش می یابد در این شرایط کبد مقدار زیادی اجسام کتونی مانند استواسات و β هیدروکسی بوتیرات تولید می کند. اجسام کتونی چون حالت اسیدی دارند. اگر تولید مازاد آنها طول بکشد مانند دیابت باعث کتواسیدوز می شود استواسات پی در پی دکربوکسیله می شود استن را می سازد این ۳ ماده را اجسام کتونی می نامند.

استواسات β هیدروکسی بوتیرات تحت اثر آنزیم β ۳ هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز به یکدیگر تبدیل می شوند و غلظت NAD^+ و به $NADH^+$ داخل میتوکندری نسبت این دو را نسبت بهم کنترل می کند. آنزیم های مسئول ساخت اجسام کتونی در میتوکندری سلول های کبدی وجود دارد.

مراحل سنتز اجسام کتونی در بدن

۲ مولکول استیل کوآنزیم A و C حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب (بتا اکسیداسیون) توسط آنزیم تیولاز با هم ترکیب شده استواسیتیل CoA را می سازد. استواسیتیل CoA با یک مولکول دیگر استیل CoA توسط آنزیم هیدروکسی متیل گلوتامیل CoA سنتتاز ترکیب شده هیدروکسی متیل گلوتامیل CoA (H.M.G.CoA) می سازد.

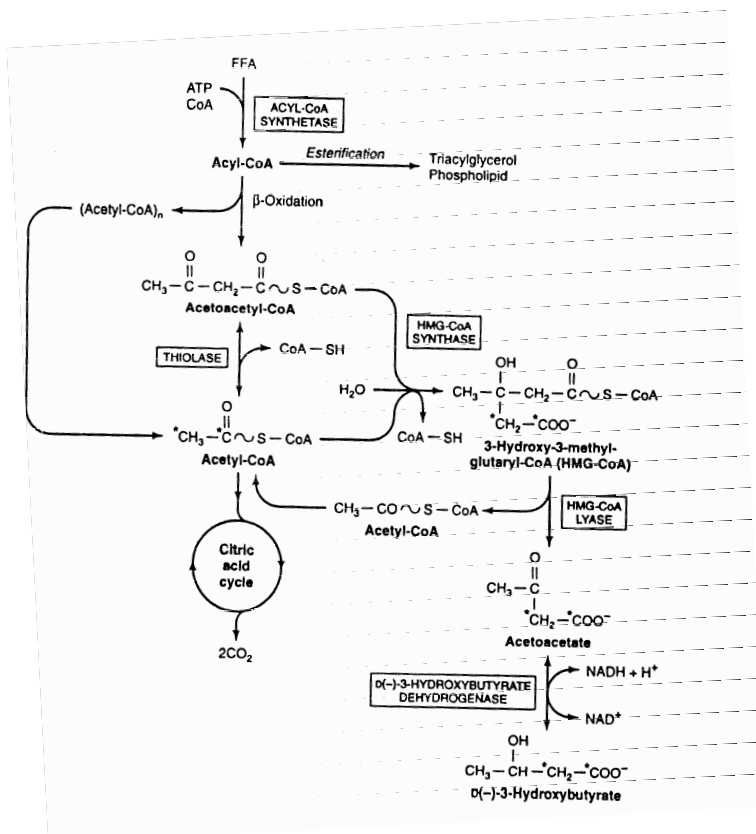
H.M.G.CoA جسمی است حدواسط برای بیوسنتز اجسام کتونی و کلسترول. در حضور $NADPH$ کلسترول و در عدم حضور $NADPH$ اجسام کتونی را می سازد.

H.M.G.CoA توسط آنزیم H.M.G.CoA لیاز یک مولکول استیل CoA از دست داده به استواسات تبدیل می شود. استواسات اولین جسم کتونی می باشد که می تواند به β هیدروکسی بوتیرات و یا استن تبدیل شود.

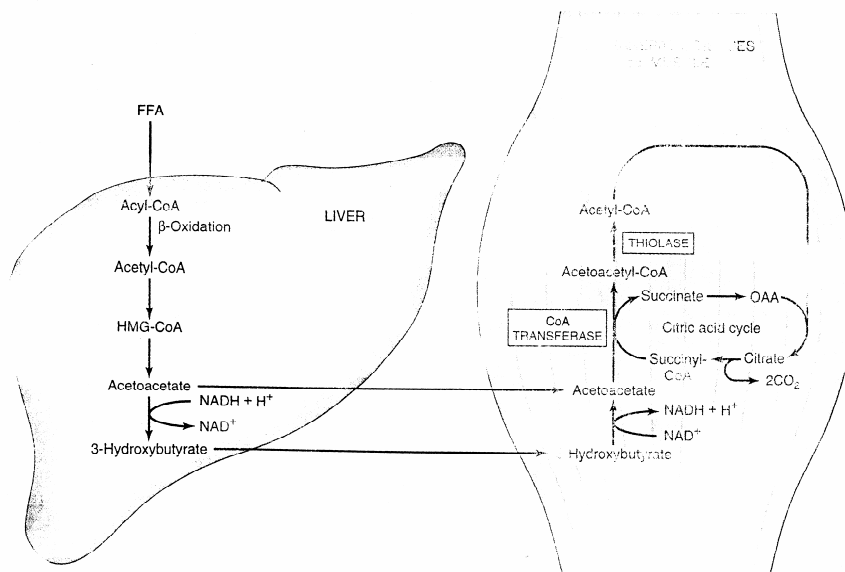
استواسات در بافت های غیرکبدی با سوکسینیل CoA توسط آنزیم سوکسینیل CoA ترانسفراز به استواسیتیل CoA و در نهایت توسط آنزیم تیولاز به دو مولکول استیل CoA تبدیل می شود.

کتونمی = ناشی از افزایش اجسام کتونی در خون می باشد.

کتونوری = دفع اجسام کتونی از طریق ادرار می باشد نظر به اینکه استواسات و هیدروکسی بوتیرات هر دو خاصیت اسیدی دارند. دفع آنها از طریق کلیه همراه با یونهای مثبت است منجر به کاهش ذخیره قلیایی بدن شده و ایجاد اسیدوز می کند که کتواسیدوز نامیده می شود.



مراحل بیوسنتز اجسام کتونی در کبد



Transport of ketone bodies from the liver and pathways of utilization and oxidation in extrahe-

انتقال اجسام کتونی از کبد و مکانیسم مصرف و اکسیداسیون این مواد در بافت های غیر کبدی

روند کتوژنز در ۳ مرحله کنترل می شود:

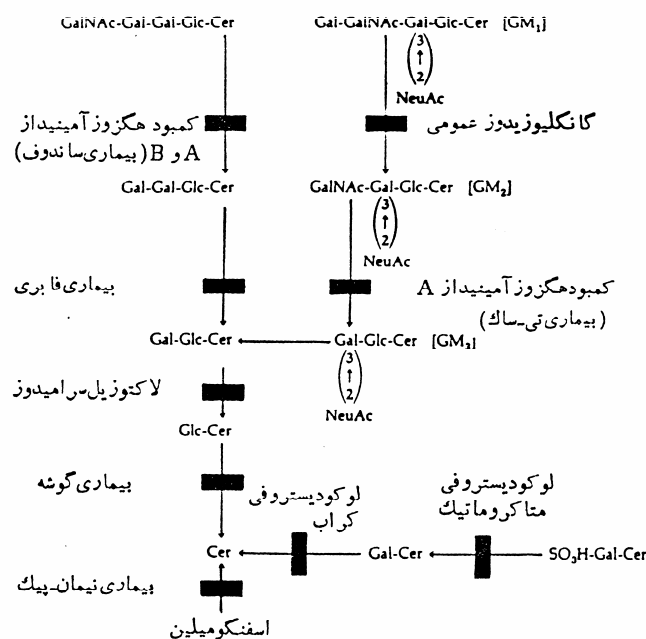
- ۱- کنترل در بافت چربی: اگر لیپولیز تری اسیل گلیسرولها در بافت چربی افزایش یابد میزان اسیدهای چرب آزادیکه وارد کبد می شوند افزایش پیدا می کند (در حالت گرسنگی) یکی از این دو سرنوشت به هنگام ورود اسیدهای چرب آزاد به کبد در انتظارشان است.
- A: β اکسیداسیون این اسیدهای چرب آزاد و تولید Co_2 و H_2O یا تولید اجسام کتونی.
- B: استریفیکاسیون و تبدیل به تری اسیل گلیسرولها و فسفولیپیدها. ظرفیت استریفیکاسیون محدود کننده سرعت روند کتوژنز است.

عامل مهم دیگری برای عمل کتوژنز به نظر می رسد. سرعت انتقال اسیل CoA (اسیدهای چرب فعال) به داخل میتوکندری می باشد و ورود اسیدهای چرب به داخل میتوکندری توسط کارنی تین صورت می گیرد و سرعت آن بستگی به فعالیت آنزیم کارنی تین اسیل ترانسفراز I (C.A.T)_I دارد. فعالیت این آنزیم بستگی به مقدار مالونیل CoA و کارفی تین درون سلولی دارد. مالونیل CoA اولین و مهم ترین واسطه در بیوسنتز اسیدهای چرب می باشد و غلظت بالای این ماده اثر مهار کننده بر روی کاری نین اسیل ترانسفراز I دارد (غلظت این ماده در زمان سیری افزایش و در زمان گرسنگی کاهش پیدا می کند) علت این کار کاهش یا افزایش را نسبت گلوکاکان به انسولین تعیین می کند. افزایش نسبت گلوکاکان به انسولین به طور مستقیم موجب مهار آنزیم استیل CoA کربوکسیلاز می شود. (آنزیم استیل CoA کربوکسیلاز استیل CoA را کربوکسیله کرده و آن را تبدیل به مالونیل CoA می نماید). این آنزیم مهمترین آنزیم در روند کنترل بیوسنتز اسیدهای چرب می باشد.

با کاهش میزان مالونیل CoA اثر مهار کنندگی این ماده بر روی کارنی اسیل ترانسفراز I از بین رفته عمل اکسیداسیون اسیدهای چرب افزایش پیدا می کند با افزایش میزان β اکسیداسیون اسیدهای چرب میزان اکسیداسیون استیل کوا حاصل آنها از طریق چرخه اسید سیتریک کاهش پیدا نموده و میزان تبدیل آنها به اجسام کتونی افزایش پیدا می کند.

چندین نظریه دیگر هم برای بیان علت تغییر مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب از مسیر تولید H_2O و eoz چرخه اسیدسیتریک به مسیر کتوژنز پیشنهاد کرده اند. از جمله میتوان کاهش غلظت اگزوالواستات (OAA) ناشی از افزایش نسبت NAD^+ به NAD بر اثر افزایش سرعت β اکسیداسیون این امر ممکن است بر تعادل اگزوالواستات به ملات اثر بگذارد. موجب کاهش غلظت اگزوالواستات شود. طبق نظریه کربس چون اگزوالواستات در مسیر اصلی گلوکونوژنز نیز وجود دارد

(افزایش سرعت گلیکوگلیکوزیدز باعث کاهش میزان اگزوالوآستات می‌گردد) این کاهش در میزان اگزوالوآستات توانائی سیکل را در تبدیل استیل CoA به Co2 و H2O کاهش داده در نتیجه استیل CoA های تولید شده در مسیر کتوزیدز ساختمان اجسام کتونی وارد می شوند.



• کاتا پولیسیم گلیکو اسفنگولیپیدها و اسفنگومیلین های اصلی در انسان.
 = کمبود هیدرولاز مربوط = Cer = سرامید، Gal = گروه گالاتوزیل،
 Glc = گروه گلوکوزیل، N = GalNac = استیل گالاتوز آمینیدیل،
 NeuAc = استیل نورامینیدیل.

ناهنجاریهای توارثی مربوط به اسفنگولیپیدها

در حالت سلامت مقداری گلیکو اسفنگولیپیدها سولفاتید و اسفنگومیلین در بدن ساخته می شود که به وسیله آنزیم های مربوطه که در لیزوزومها موجود است هیدرولیز می شود.
 درشخص سالم بین تولید و مصرف این مواد یک حالت تعادل وجود دارد در صورتی که این تعادل به علت کمبود یکی از آنزیم های موثر در هیدرولیز این ترکیبات به هم بخورد جسم مربوط در بدن به ویژه در بافت عصبی تجمع می کند.

بیماری نیمان پیک

اسفنگومیلیناز که سبب تبدیل اسفنگومیلین ها به سرامید و فسفوکولین می گردد این آنزیم بیشتر در بافت های طحال کبد و کلیه و مغز وجود دارد. کمبود این آنزیم سبب تجمع اسفنگومیلین ها در طحال و کبد می شود که به نام بیماری نیمان پیک شناخته شده است.

بیماری تی - ساک Tay Sach disease

در اثر کمبود آنزیم هگزو آمینیداز A مقداری گانگلیوزید در بافتهای مغزی و طحال تجمع می یابد

بیماری گوشه Gaucher disease

فقدان آنزیمی بتا گلوکوزیداز باعث تجمع مقداری گلوکوزیل سرامید در سلولهای شبکه اندو پلاسمی کبد طحال و مغز استخوان می شود.

بیماری فابری Fabry disease

کمبود آنزیم الفا گالاتوزیداز باعث تجمع مقدار زیادی سرامیدتری هگزوزید در بافت کلیوی و روده ای و لنفاوی می شود.

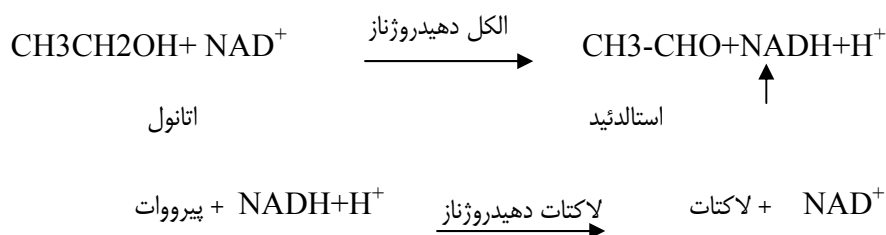
اختلال در متابولیسم نوکلئوتیدها

۱- اختلال در متابولیسم نوکلئوتیدهای پورین دار

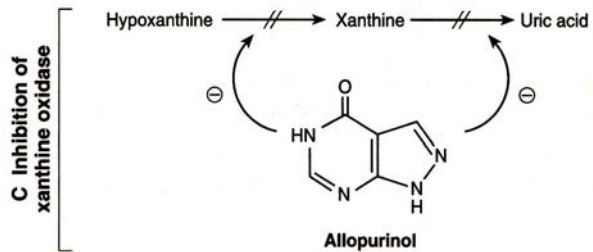
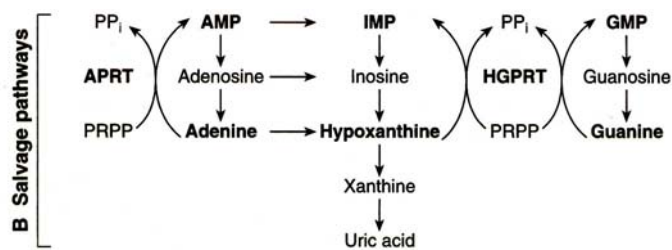
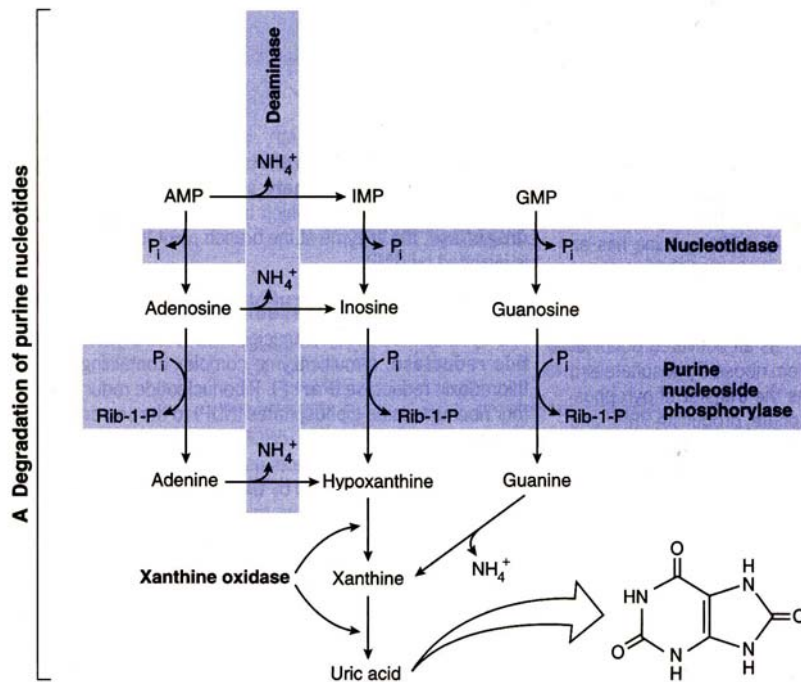
الف - نقرس (Gout)

نقرس یکی از قدیمی ترین بیماریهای شناخته شده است. دلیل بروز نقرس، افزایش غلظت اسید اوریک و رسوب آن در مفاصل به صورت اورات سدیم است که منجر به التهاب مفاصل می گردد همچنین رسوب اورات سدیم در کلیه (در PH قلیائی) و یا رسوب کریستالهای اسید اوریک (در PH اسیدی) و تولید سنگ کلیه.

- افزایش غلظت اسید اوریک می تواند دلایل مختلفی مانند اکتسابی، ثانویه و اختلالات ژنتیکی داشته باشد.
- افزایش شکسته شدن بیش از حد طبیعی سلولها؛ مانند رادیوتراپی با دوزهای بالا، سرطانها.
 - آسیب دیدگی یا نارسائی کلیه ها (اختلال در دفع اورات)
 - افزایش فعالیت آنزیم گلوکاتایون ردکتاز که سبب فعال شدن راه پنتوز فسفات می گردد و در نتیجه سنتز ریبوز-۵-مونوفسفات افزایش می یابد که خود باعث افزایش غلظت PRPP می گردد. (PRPP فعال کننده سنتز نوکلئوتیدها از راه *denovo* است). بنابراین هر چه مقدار نوکلئوتیدها بیشتر تولید اسید اوریک بیشتر .
 - نقص در آنزیمهای PRPP سنتتاز و گلوتامین فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز است (علت تغییر شکل ساختمانی و نامناسب شدن جایگاه تنظیم کننده بدلیل موتاسیون می باشد).
 - این آنزیمها بدرستی توسط محصولات نهائی (AMP، GMP، IMP) مهار نمی شوند و در نتیجه غلظت PRPP بالا رفته و باعث بالارفتن اسید اوریک خون می شود.
 - بیشتر افرادی که دچار بیماری ذخیره گلیکوژن نوع I (Von Gierke's disease) باشند، به بیماری نقرس نیز مبتلا هستند. بدلیل اینکه کمبود آنزیم گلوکز-۶ فسفاتاز سبب افزایش غلظت گلوکز-۶ فسفات شده و در نتیجه سنتز پیرووات و سپس تبدیل آن به لاکتات افزایش می یابد که این امر، سبب افزایش آستانه کلیوی برای دفع اورات می گردد و غلظت اسید اوریک بالا می رود.
- از طرف دیگر، افزایش در غلظت گلوکز-۶ فسفات، سبب فعال شدن راه پنتوز فسفات می گردد که خود موجب افزایش غلظت ریبوز-۵-مونوفسفات و در نتیجه بالا رفتن غلظت PRPP می گردد. همانطور که در بالا ذکر شد PRPP سنتز پورین ها را تحریک می نماید که به دنبال آن، تولید اسید اوریک افزایش می یابد.
- نوشیدن مشروبات الکلی باعث دفع بیش از حد آب از بدن شده و در نتیجه غلظت نمکها، از جمله اورات سدیم افزایش یافته، و باعث شدت عوارض نقرس می گردد. متابولیسم الکل در بدن به افزایش غلظت لاکتات نیز منجر می گردد و همانطور که در بالا ذکر شد افزایش لاکتات سبب افزایش آستانه کلیوی برای دفع اورات می گردد.



برای کاهش اسید اوریک خون از دارویی بنام آلپورینول (Allopurinol) استفاده می گردد که یک مهار کننده غیر قابل برگشت برای آنزیم زانتین اکسیداز است و در نتیجه، سنتز اسید اوریک کاهش می یابد و در عوض غلظت هیپوزانتین و زانتین بالا می رود که این دو ماده از اسید اوریک محلول تر بوده و راحت تر از طریق ادرار دفع می گردند. **شکل زیر.**



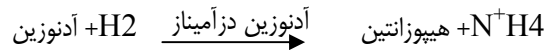
سندرم لیش نیهان (Lesch-Nyhan Syndrom)

یکی دیگر از بیماریهای ناشی از اختلال در متابولیسم پورین ها سندرم لیش -نیهان می باشد که در آن، کمبود آنزیم هیپوزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) دیده می شود کمبود این آنزیم که در راه بازایی پورین ها نقش دارد سبب میشود که غلظت PRPP افزایش یابد و در نتیجه سنتز پورین ها تحریک شده و غلظت اورات افزایش می یابد. اگر فعالیت آنزیم حدود 2% از حد طبیعی خود باشد، اختلالات عصبی، حالت تهاجمی، عوارض کلیوی و نقرس دیده می شود و اگر فعالیت آنزیم کمتر از 0.2% حد طبیعی باشد، آنگاه طفل به حالت خود خواری نیز دچار می شود (جویدن لبها، انگشتان دست و غیره) اینگونه اطفال زیاد عمر نمی کنند، کلیه آنها بعلت رسوب بیش از حد بلورهای اورات سدیم و اسید اوریک از کار می افتد.

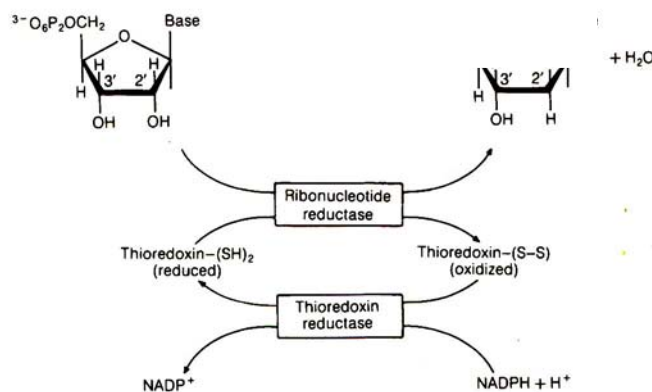
ج - بیماریهای نقص ایمنی Immunodeficiency Disease

کمبود آنزیمهای آدنوزین دز آمیناز و پورین نوکلئوزید فسفوریلاز که در مراحل شکسته شدن پورین ها شرکت دارند سبب بروز بیماریهای نقص ایمنی می گردند.

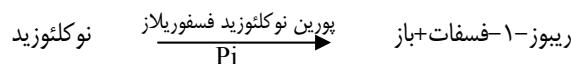
۱- کمبود آدنوزین دز آمیناز باعث نقص ایمنی حاد (Acute combined immunodeficiency) شده و اختلال در عملکرد T-cell و B-cell می شود.



در این بیماری غلظت dATP بالا رفته و باعث مهار آنزیم ریونوکلئوتید ردکتاز می گردد و در نتیجه سنتز DNA مختل می شود. (مهار آنزیم ریونوکلئوتید دی فسفات ردکتاز باعث کم شدن سنتز نوکلئوتیدهای دزاکسی شده و در نتیجه سنتز DNA مختل می شود). شکل زیر.



۲- کمبود آنزیم پورین نوکلئوزید فسفوریلاز (Immunodeficiency Disease) همراه با اختلال در عملکرد T-cell می باشد. نقص ایمنی خفیف تر از کمبود آنزیم آدنوزین دز آمیناز است چون اختلال فقط در عملکرد T-cell است.



در اثر کمبود این آنزیم غلظت dGTP افزایش یافته و آنزیم ریونوکلئوتید- ردکتاز را مهار کرده و عمل T-cell را مختل می نماید.

۲- اختلال در متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار

اوروتیک اسید اوری (Oratic Aciduria)

کمبود آنزیم های اوروات فسفوریبوزیل ترانسفراز و اوروتیدین مونوفسفات دکربوکسیلاز (آنزیمهای مورد نیاز جهت سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار هستند) به عارضه ای به نام اوروتیک اسید اوری منجر می گردد.

اوروتیک اسید اوری بر دو نوع می باشد I و II . در نوع I ، هر دو آنزیم فوق دچار کمبود هستند و در نتیجه مقدار زیادی اوروات از طریق ادرار دفع می شود و در نوع II - کمبود آنزیم اوروتیدین مونوفسفات دکربوکسیلاز دیده می شود و غلظت اوروات و اوروتیدین مونوفسفات افزایش می یابد. در این بیماری گلوبلهای قرمز به درستی ساخته نشده و بیمار دچار آنمی می شود و رشد هم کند می گردد.

خلاصه :

اختلالات متابولیکی نوکلئوتیدها

۱- نقرس (GOUT)	اختلال در ساختمان آنزیم های PRPP سنتتاز و گلوتامین فسفوریبوزیل آمیدو ترانسفراز	بالا رفتن اسید اوریک خون
۲- سندرم لش - نیهان (Lesch-Nyhan Syndrom)	کمبود آنزیم هیپوزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (H.G.P.R.T)	بالا رفتن اسید اوریک و در صورت کمبود شدید آنزیم خودخواری و حالات تهاجمی در کودک علاوه بر بالا رفتن اسید اوریک
۳- بیماری ذخیره گلیکوژن (نوع I) (Von Gierke's disease)	کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفاتاز	افزایش غلظت اسید اوریک
۴- نقص ایمنی		
الف - نقص ایمنی شدی Acute Combined Immuno defficiency	کمبود آنزیم آدنوزین دز آمیناز	اختلال در B-cell و T-cell
ب - نقص ایمنی خفیف immunodeficiency	کمبود آنزیم پورین نوکلئوزید فسفوریلاز	اختلال در T-cell

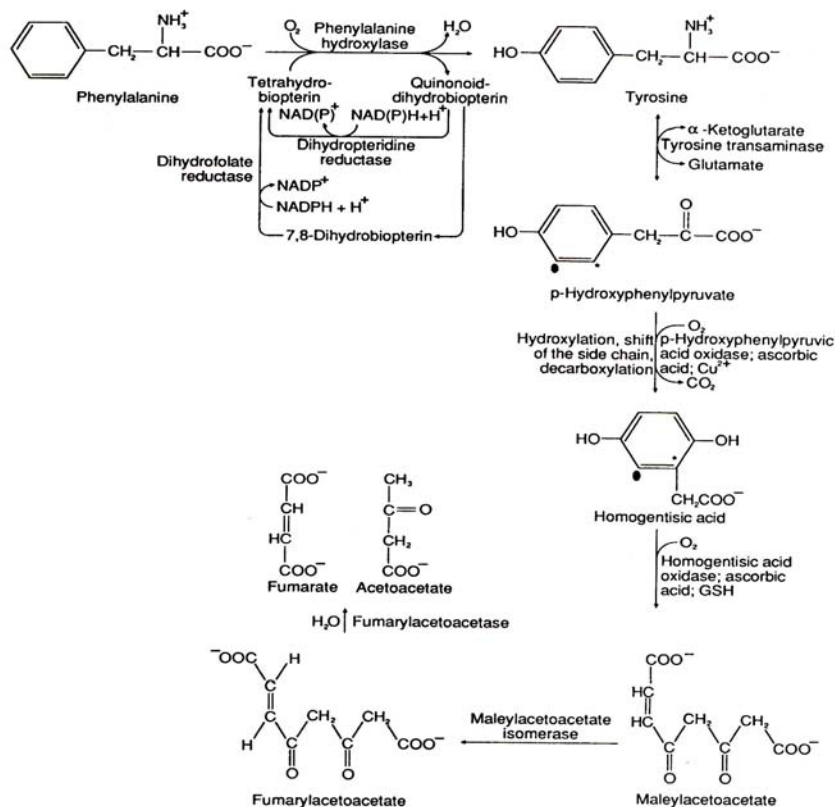
اختلالات متابولیکی برخی از اسیدهای آمینه

۱- فنیل کتون اوری [(PKU)=Phenylketonuria]

این بیماری بعلت کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز است. این آنزیم برای تبدیل اسید آمینه فنیل آلانین به اسید آمینه تیروزین لازم است و کمبود آن باعث بالا رفتن مقدار فنیل آلانین در بیشتر مایعات بدن منجمله خون و ادرار می شود. علاوه بر فنیل آلانین متابولیت‌های (فنیل پیرووات ، فنیل استات، فنیل لاکتات و فنیل استیل گلوتامین) آنهم در ادرار بالا می‌رود. دلیل نامیدن PKU برای این بیماری بعلت وجود فنیل پیرووات در ادرار می باشد. شکل .

۲- بیماری آلکاپتون اوری [Alkaptonuria]

بیماری آلکاپتون اوری بعلت کمبود آنزیم هوموژانتیسات اکسیداز است که باعث بالا رفتن مقدار هوموژانتیسات در ادرار می شود. هوموژانتیسات یک ملکول بی رنگ است، اما در اثر اکسیداسیون به پلی مری بنام آلکاپتون تبدیل می شود که به رنگ قهوه ای تا سیاه است. بنابراین ادرار تازه دفع شده دارای رنگ طبیعی است و در اثر ماندن به رنگ قهوه ای در می آید. هوموژانتیسات یکی از مواد واسطه ای متابولیسم تیروزین است. هوموژانتیسات اکسید شده در طول زندگی در بیشتر بافتها مثل استخوان، بافت همبند ته نشین می شود و این ماده رنگی می تواند در سنین بالا تولید آرتریت را بکند. شکل زیر .



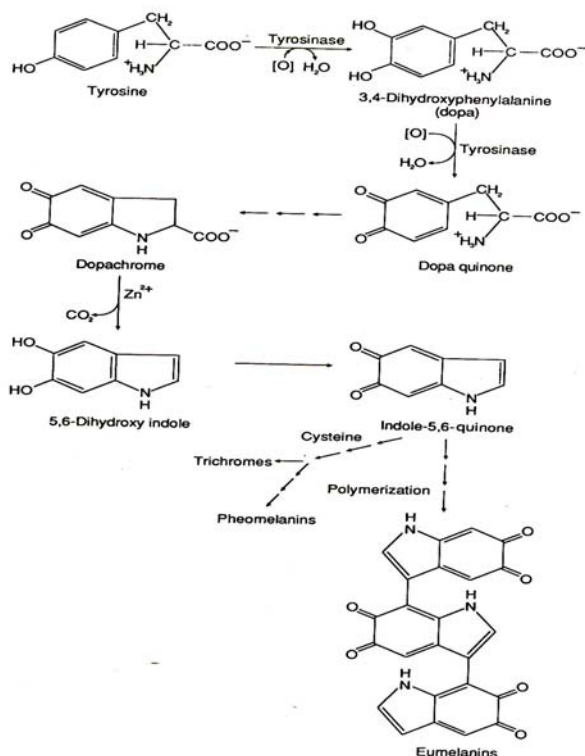
۳- آلبینیسم Albinism

رنگ پوست و مو توسط تعداد زیادی *genetic loci* در انسان کنترل می شوند. در موش حدود ۱۴۷ ژن جهت تعیین رنگ شناسائی شده است، بنابراین جای تعجب نیست که در انسان، رنگ پوست بسیار متنوع می باشد. اختلالات زیادی باعث می شود که پوست خیلی کم رنگ و یا بی رنگ شود. یکی از آن دلایل، بیماری آلبینیسم است که آن هم بعلت کمبود آنزیم تیروزیناز است.

در ملانوسیتها، اسید آمینه تیروزین تحت اثر آنزیم تیروزیناز، به جسمی بنام دوپاکتینون تبدیل می گردد که پس از طی چند مرحله به ملانین تبدیل می شود.

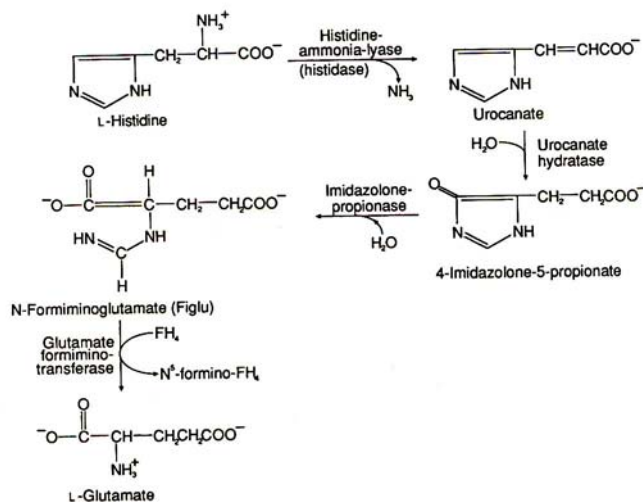
عدم تولید ملانین باعث می شود که مو و پوست فاقد رنگدانه باشند و فرد مبتلا به نور حساس است و پوست در مقابل نور آفتاب می تواند دچار سوختگی و در بعضی مواقع سرطان شود.

در یک نوع از آلبینیسم، عدم تولید ملانین به علت نقص در ملانوسیتها می باشد و کمبودی در آنزیم تیروزیناز دیده نشده است. به این نوع آلبینیسم، تیروزیناز مثبت می گویند و احتمال آنکه در سنین بالا کمی رنگدانه تولید گردد وجود دارد. **شکل زیر.**



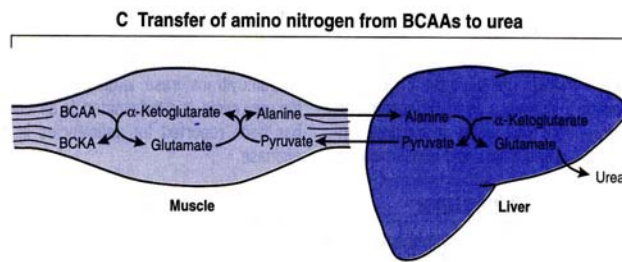
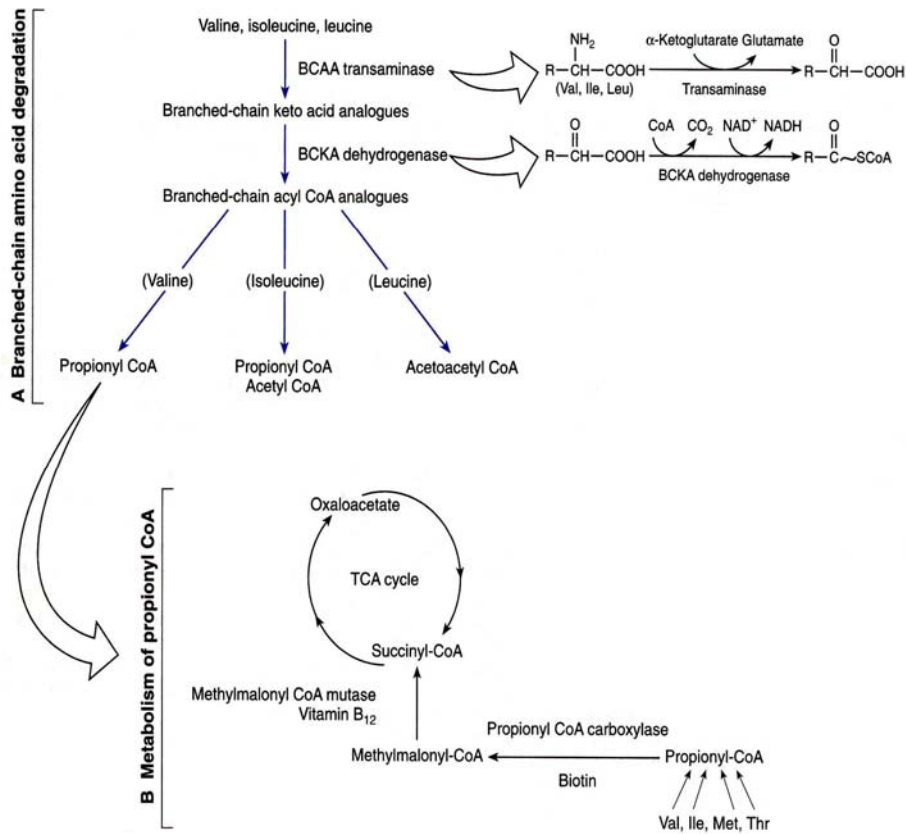
۴- هیستیدینمی Histidinemia

این بیماری بعلت کمبود آنزیم هیستیدین آمونیا لیاز (هیستیداز) می باشد، و باعث بالا رفتن مقدار هیستیدین و متابولیت‌های آن (ایمیدازول پیرووات، ایمیدازول لاکتات و ایمیدازول استات)، در پلاسما، مایع نخاع و ادرار می شود. شکل زیر.



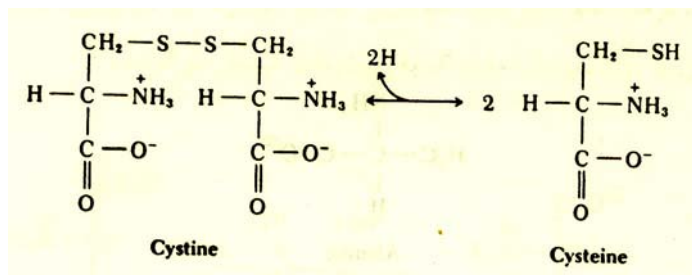
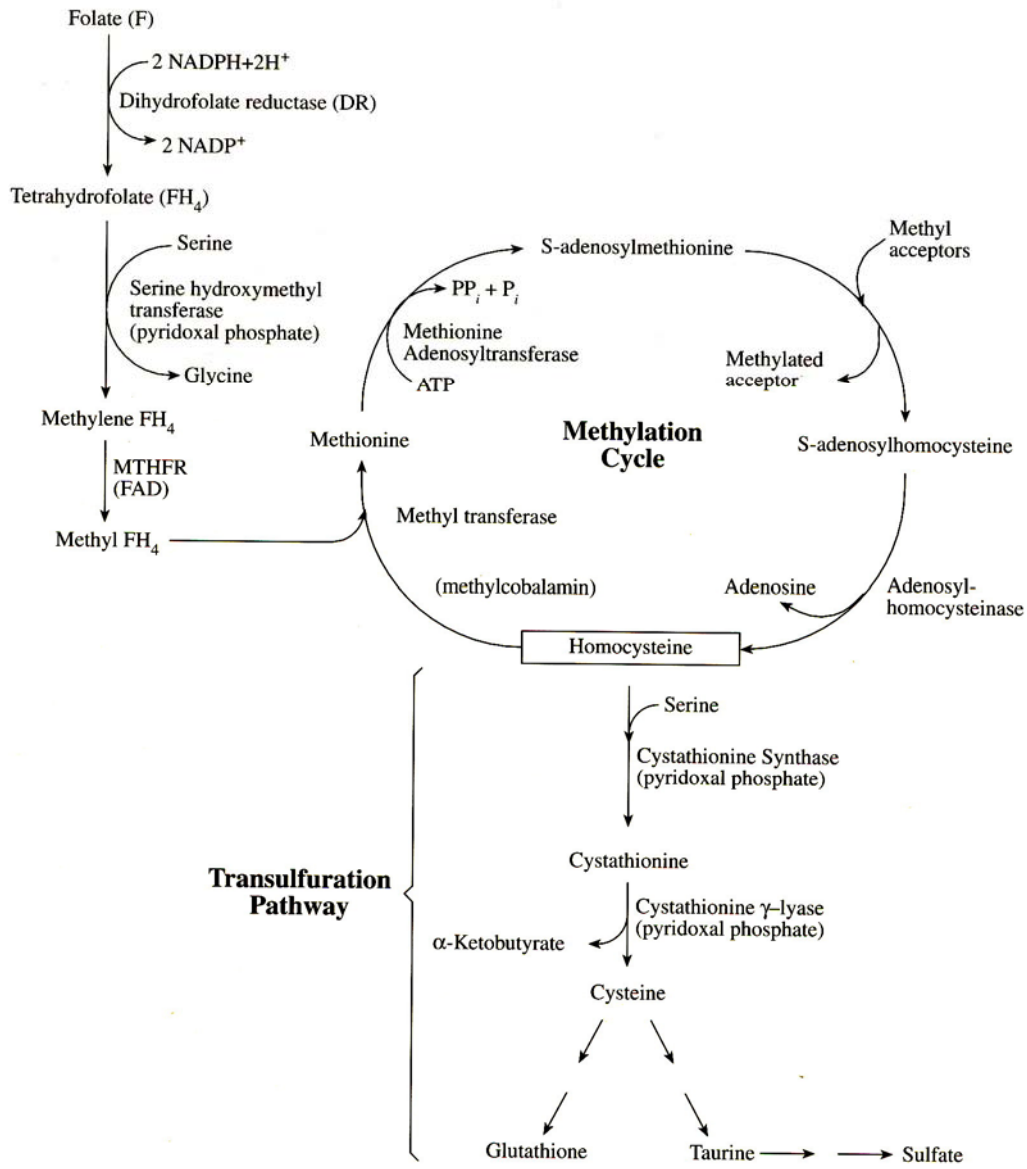
۵- بیماری شیره درخت افرا Maple syrup urine disease

شایعترین نوع بیماری اسیدهای آمینه شاخه دار، بیماری شیره درخت افرا است. کمبود کمپلکس آنزیمی α- کیتو اسید دهیدروژناز سبب بالا رفتن غلظت α- کیتو اسیدها و دفع آنها از طریق ادرار می شود. یک نوع ماده شناخته نشده در ادرار این بیماران ترشح می شود که به آن بوی شکر سوخته (کارامل) را می دهد به همین دلیل آنرا شیره درخت افرا خوانده اند. این بیماری دارای طیف وسیعی از ملایم تا شدید می باشد. که یکی از دلایل این تنوع در مواد تشکیل دهنده این کمپلکس آنزیمی است. تعداد زیادی از این بیماران دچار عقب افتادگی ذهنی، کیتو اسیدوز و زندگی کوتاه هستند. شکل زیر.



۶- هوموسیستین اوری Homocystinuria

کمبود آنزیم سیستاتینوین سنتاز منجر به بروز هوموسیستین اوری می گردد که در آن، هوموسیستین نمی تواند به سیستاتین تبدیل شود و در نتیجه غلظت هوموسیستین و متیونین افزایش می یابد که به مقدار زیاد از طریق ادرار دفع می گردد. شکل زیر.



خلاصه اختلالات متابولیکی برخی از اسیدهای آمینه

<u>بیماری</u>	<u>علت</u>	<u>اختلال در متابولیسم</u>
۱- فنیل کتون اوری [PKU]=Phenylketonuria	کمبود آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز	اسید آمینه فنیل آلانین
۲- آلکاپتون اوری Alkapton uria	هوموژانتیسات اکسیداز	تیروزین
۳- آلبنیسم Albinism	تیروزیناز	تیروزین
۴- هیستیدینیمی Histidinemias	هیستیدین آمونیاکاز(آنزیم هیستیداز)	هیستیدین
۵- بیماری شیره درخت افرا Maple syrup urine disease	α کیتواسید دهیدروژناز	اسیدهای آمینه شاخه دار (والین - لووسین - ایزولوسین)
۶- هوموسیستین اوری Homocystin uria	سیستاتینوین سنتاز	سیستئین

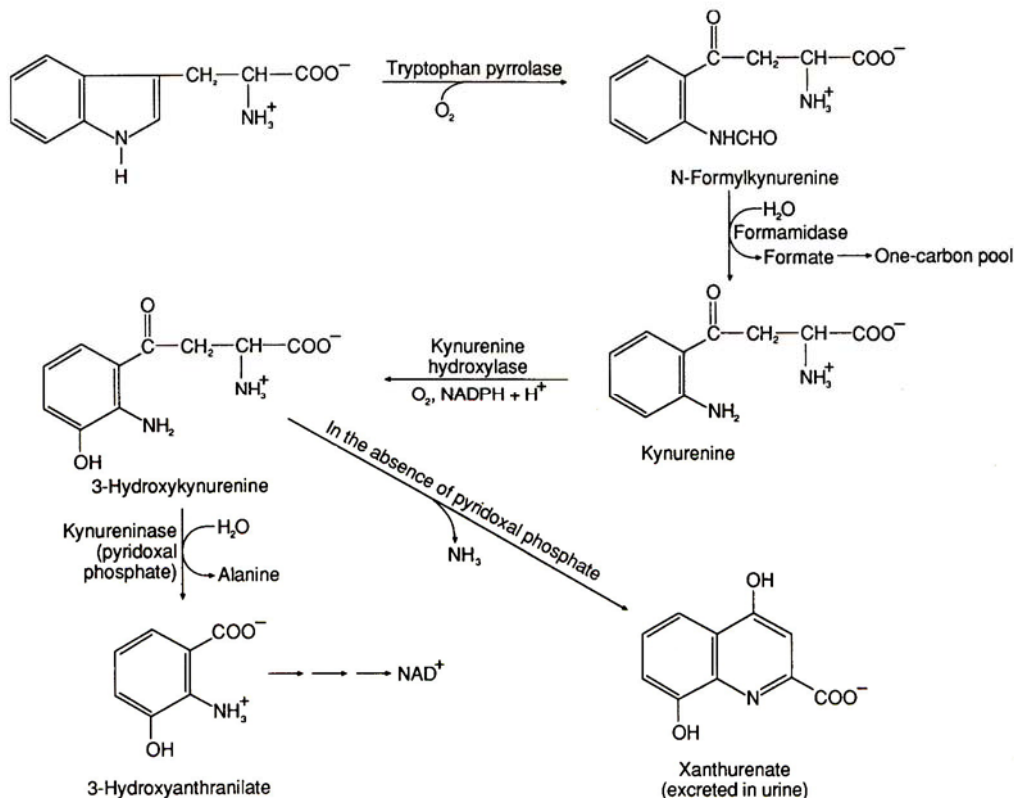
اختلالات مربوط به جذب و باز جذب بعضی از اسیدهای آمینه

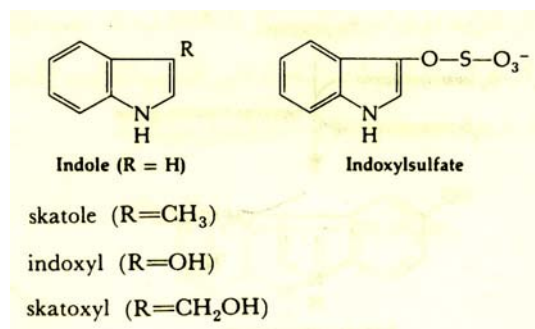
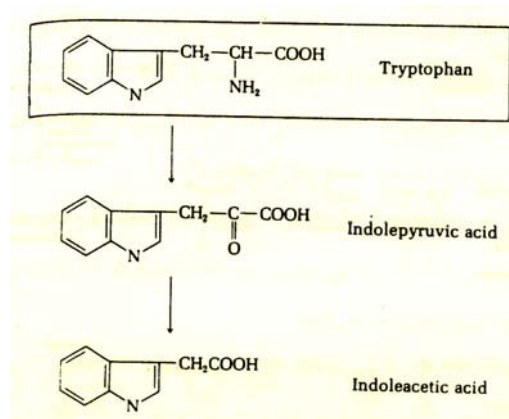
۱- سیستین اوری [Cystinuria] (سیستین - لیزینوری)

در این بیماری باز جذب اسیدهای آمینه سیستین، اورنتین، آرژنین و لیزین توسط توبولهای کلیوی، به درستی صورت نمی گیرد که این امر، بعلت اشکال در سیستم انتقال این اسیدهای آمینه می باشد. در نتیجه این اسیدهای آمینه به مقدار فراوان از طریق ادرار دفع می گردند. از آنجائیکه بلورهای سیستین نامحلول هستند در کلیه رسوب کرده و ایجاد سنگ کلیه را می کنند. اسید آمینه سیستین در اثر اکسیداسیون به اسید آمینه سیستین تبدیل می شود که نامحلول تر است. **شکل بالا.**

۲- هارت ناپ Hart nup

در بیماری هارت ناپ، اختلال در جذب یا باز جذب اسیدهای آمینه خنثی منجمله تریپتوفان، توسط سلولهای جدار روده و توبولهای کلیوی دیده می شود. که در نتیجه عوارضی از قبیل اختلالات عصبی و پوستی رخ می دهد. این عوارض شبیه عوارض پلاگر است و مصرف نیکوتین آمید، سبب بهبود بعضی از بیماران می گردد. در این بیماران علاوه بر اشکال در جذب تریپتوفان، کاهش فعالیت آنزیم تریپتوفان پیرولاز هم دیده شده است. در این بیماران حتی مقدار کمی از تریپتوفان که جذب شده است راه اصلی متابولیسم را طی نکرده و وارد متابولیسم راه فرعی میگردد، یعنی اسید آمینه تریپتوفان ترانس آمینه شده به ایندول پیرووات و سپس ایندول لاکتات و ایندول استات تبدیل می شود. این مواد در غلظتهای بالا سمی می باشند و بر روی بافت عصبی اثر می گذارند. **شکل زیر.** هنگامیکه جذب تریپتوفان توسط سلولهای جدار روده به درستی صورت نگیرد، غلظت تریپتوفان در روده افزایش یافته و توسط باکتریهای روده به موادی از قبیل ایندول اسکاتول، اسکاتوکسیل و ایندوکسیل تبدیل شده و از طریق مدفوع دفع می گردد و بوی بدی به مدفوع می دهند. بعضی از این ترکیبات، به مقدار کمی توسط سلولهای جدار روده جذب می گردند، و سپس به کبد رفته و در آنجا به سولفات پتاسیم ایندوکسیل (ایندیکان) تبدیل می گردند که غیر سمی است و از طریق ادرار دفع می شود. **شکل زیر.**





خلاصه اختلالات مربوط به جذب و باز جذب بعضی از اسیدهای آمینه

تولید سنگ کلیه	اشکال در باز جذب اسیدهای آمینه قلیایی مانند-لیزین و اورنتین و سیستین	۱- سیستین اوری Cystin uria
ناراحتی های عصبی پوستی - اسهال	کاهش انتقال اسیدهای آمینه خنثی منجمله تریپتوفان از سلولهای اپیتلیال روده و توپولهای کلیوی فعالیت آنزیم تریپتوفان پیرولازنیز کاهش یافته	۲- هارت ناپ Hart nup

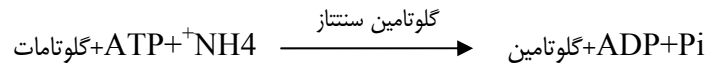
سرنوشت آمین

غلظت بالای NH_4^+ (آمونیاک) سمی است و روی بافت عصبی و مغزی اثر گذاشته و سبب مسمومیت آمونیاکی میگردد که ممکن است عوارضی از قبیل کاهش دید، لکنت زبان، تهوع، تشنج، کما و در نهایت مرگ را سبب شود. در اکثر بافتها آمونیاک از تجزیه مواد ازت دار (مثال: دز آمیناسیون اسید آمینه) تولید می گردد و از طرف دیگر در روده آمونیاک توسط باکتریهای روده ای تولید و جذب دستگاه گوارش می گردد.

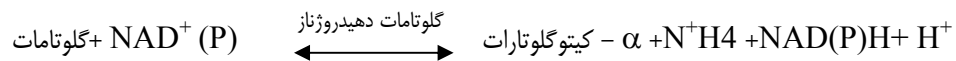
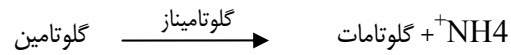
یک کبد سالم نقش مهمی در برداشت آمونیاک خون و تبدیل آن به گلوتامات، گلوتامین و اوره را دارد. آمونیاک تولید شده در بافتها باید طوری به کبد برسد که باعث بالا رفتن آمونیاک خون و در نتیجه مسمومیت آمونیاکی نشود. در این مورد دو اسید آمینه گلوتامین و آلانین نقش مهمی را در انتقال آمونیاک از بافت به کبد ایفا می کنند. در اکثر بافتها مانند کبد، ماهیچه، مغز و آمونیاک تولید شده به شکل گلوتامین در آمده و وارد جریان خون میگردد و از طریق خون به کبد و یا هر بافتی که به آن نیاز داشته باشد می رود.

مثال : بافت مغز

در مغز



گلوتامین وارد خون شده و از آنجا به کبد می رود و در کبد تجزیه شده و آمونیاک ها را آزاد می کند.

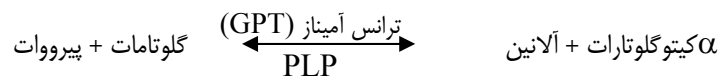
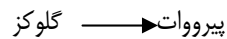


آمونیاک تولید شده در میتوکندری سلول کبدی وارد چرخه سیکل اوره گشته و در نهایت تبدیل به اوره می گردد و سپس از راه ادرار دفع می شود.

برخی از بافتها، مثل ماهیچه ، آمونیاک را به شکل آلانین منتقل می کنند که این آلانین در کبد ترانس آمینه شده و به پیرووات تبدیل می گردد.

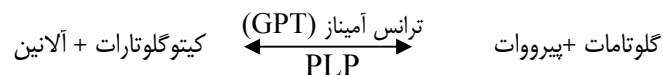
سیکل آلانین گلوکز

در ماهیچه

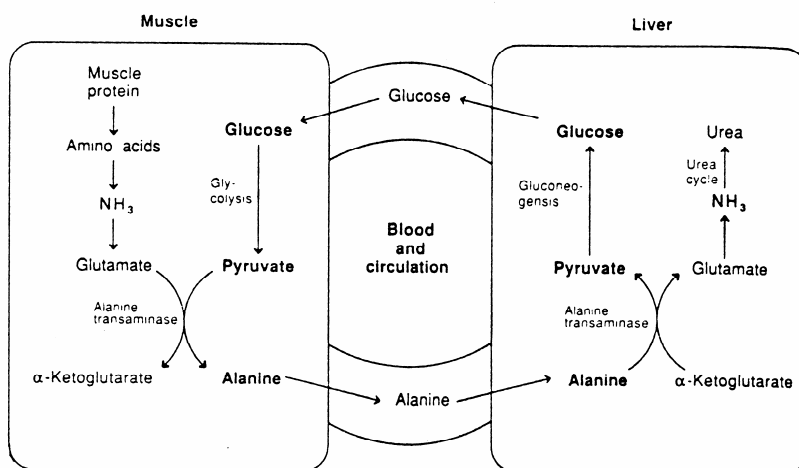


آلانین از ماهیچه خارج شده از راه خون به کبد می رود.

در کبد

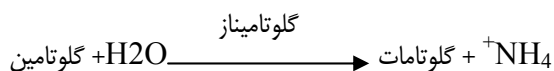


آمونیاک آزاد شده در کبد، در سیکل اوره به اوره تبدیل می گردد و از راه ادرار دفع می شود و پیرووات می تواند تبدیل به گلوکز شده و از راه خون وارد ماهیچه گردد.

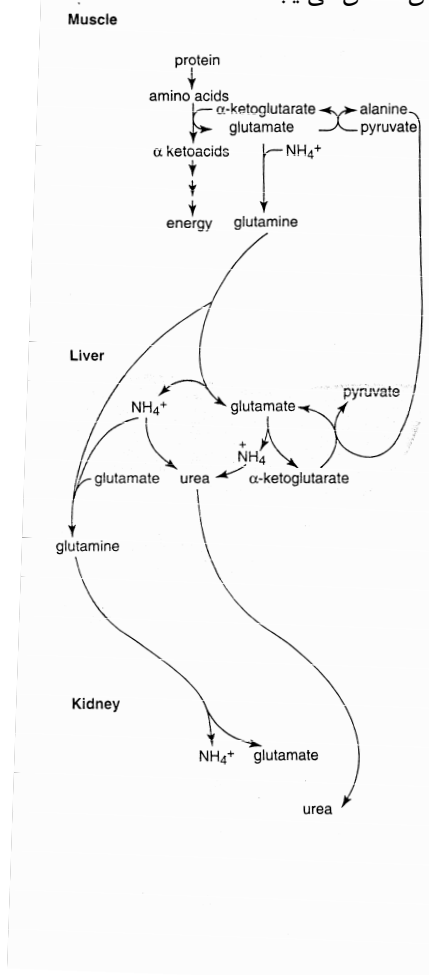


شکل : سیکل آلانین گلوکز

کلیه ها هم در سنتز و دفع آمونیاک نقش مهمی را ایفا می کنند. غلظت آمونیاک در خونی که کلیه ها را ترک می کند بیشتر از غلظت آن در خونی است که وارد آن می شود بنابراین آمونیاک در کلیه هم ساخته می شود. سلولهای کلیوی با استفاده از منابع درونی آمونیاک را سنتز می کنند.



آمونیاک ساخته شده در کلیه ها بداخل توبولهای کلیوی وارد شده و از دفع یونهای مثبت بدن جلوگیری می کند. این جابجائی از نظر تعادل اسید و باز بدن بسیار مهم است. (اطلاعات بیشتر در درسنامه کلیه) در اسیدوز متابولیکی مقدار آمونیاک زیاد می شود و در آکالوز متابولیکی تولید آن کاهش می یابد.



شکل : سرنوشت آمین تشکیل گلوتامین در ماهیچه و انتقال آن به کبد و کلیه

Reference:

- Albert .L .Lehninger بیوشیمی
- Lubert strayer بیوشیمی
- Harpers illustrated biochemistry بیوشیمی

فصل ششم

فیزیولوژی

پیشگفتار

فصل اول

سازمان بندی عمومی دستگاه گوارش

- ساختمان دستگاه گوارش
- عضلات دستگاه گوارش
- فعالیت الکتریکی عضلات صاف گوارشی
- تنظیم اعمال سیستم گوارش
- هورمونهای دستگاه گوارش
- اعصاب داخلی دستگاه گوارش
- عصب گیری خارجی دستگاه گوارش

فصل دوم

جویدن

بلع

- اعمال مری
- حرکت معده
- فعالیت الکتریکی و انقباضی معده
- محل ارتباط معده با دودنوم
- تنظیم تخلیه معده

حرکت روده باریک

- فعالیت الکتریکی عضله صاف روده باریک
- رفلکسهای روده باریک
- کمپلکس مهاجرتی میوالکتریکی
- انقباض موسکولاریس موکوزا
- اسفنکتر ایلئوسکال

حرکت کولون

- الکتروفیزیولوژی کولون

رفلکسهای کولون
رفلکس و کانال آنال
عمل دفع

فصل سوم

بزاق

ترشحات یونی بزاق
کنترل عصبی ترشحات بزاق

ترشحات معده

ساختمان موکوزای معده
ترشح اسید معده
عوامل محرک سلول پاریتال
ترشح پپسین و فاکتور داخلی
ترشح موکوس و بیکربنات
ترشح مخاطی معده
کنترل ریت ترشح اسید
عوامل مهارى ترشحات معده

ترشحات روده

ترشحات روده باریک
ترشحات روده بزرگ

ترشحات پانکراس

ساختمان و عصب گیری پانکراس
ترکیبات یونی پانکراس
اجزاء آنزیمی پانکراس
تنظیم ترشحات پانکراس

اعمال کبد و کیسه صفرا

ساختمان کبد
صفرا
اسیدهای صفراوی
بیلی روبین

هضم و جذب مواد

هضم کربوهیدراتها

جذب کربوهیدراتها

هضم پروتئین ها

جذب پروتئین ها

هضم چربیها

مکانیسم جذب آب

مکانیسم جذب املاح

جذب سدیم

جذب کلر و بیکربنات

جذب و ترشح پتاسیم

جذب کلسیم

جذب آهن

باز جذب ویتامینهای محلول در آب

جذب ویتامین B12

پیشگفتار:

فیزیولوژی علمی پویا است که آنرا مطالعه اعمال (Study of function) هم نامیده اند. اعمال خود در سه سطح مولکولی، ساب سلولار و سلولی روی می دهند. حوادث این سطوح فعالیت بافتها، اورگانها و سیستمها را مشخص می نماید. درک هر یک از حوادث این سطوح برای شناسایی اعمال طبیعی و غیر طبیعی اعضا بدن ضروری است. فیزیولوژی همچنین انتگره نمودن انواع مکانیسمها نیز می باشد. هدف از تدوین این کتاب فراهم نمودن مطالبی روشن، واضح و به روز جهت معرفی فیزیولوژی گوارش به دانشجویان پزشکی می باشد. مطالعه اعمال طبیعی اندامهای گوارشی کلیدی است جهت درک پاتوفیزیولوژی و فارماکولوژی و تمرینات هر روزه کلینیکی.

سطح این کتاب به گونه ای در نظر گرفته شده است که درک آن آسان باشد. مطالب این کتاب با توجه به سالها تجربه تدریس فیزیولوژی گوارش تنظیم گردیده و از نظر اهمیت بسیار موجز و فشرده انتخاب شده است تا دانشجو بتواند آنها را ساده و قابل فهم در دست داشته باشد. در این کتاب به صورت آگاهانه از بحثها، روشهای تحقیقاتی و ذکر تاریخچه خودداری شده است زیرا به علت اشتغالات درسی زیاد دانشجوی پزشکی باید مانع از تحمیل چنین اطلاعاتی شد. نکته های کلینیکی تاکیدی است بر ارتباط بین فیزیولوژی و کلینیک. مطالب کلینیکی کمک به درک بهتر فیزیولوژی می نماید. از آنجائیکه قسمت اعظم پزشکی خود پاتوفیزیولوژی است امیدوارم که دانشجویان درک کنند که مطالعه فیزیولوژی باید در سرتاسر دوران حرفه ای آنها ادامه داشته باشد. در مبحث فیزیولوژی گوارش، حرکت و ترشحات گوارشی و رابطه این اعمال و انتگره شدن آنها با سیستمهای عصبی، اندوکرینی و پاراکرینی تشریح گردیده است. به علاوه نقش انتقالات یونی در جذب و ترشح الکترولیتها نیز توضیح داده شده است.

در خاتمه از پیشنهادات و انتقادات سازنده شما جهت ارتقاء مطالب این کتاب استقبال می شود.

نگاهی به مطالب این فصل

فصل اول

سازمان‌بندی دستگاه گوارش
کنترل اعمال گوارشی بوسیله سیستم اعصاب
اعصاب اتونوم
اعصاب انتریک ENS

مفاهیم کلیدی Key concepts

- ۱- عضلات دستگاه گوارش اساساً عضله صاف هستند
- ۲- امواج آهسته الکتریکی و پتانسیل عمل اساسی‌ترین شکل فعالیت الکتریکی در ساختمانهای عضلانی دستگاه گوارش هستند.
- ۳- عضلات صاف دستگاه گوارش دارای خاصیت syncytium می‌باشند
- ۴- یکپارچگی مراکز عصبی در CNS و ENS تعیین کننده رفتار لحظه به لحظه مسیر گوارشی می‌باشد
- ۵- مسیر گوارشی از اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک و انتریک عصب می‌گیرد
- ۶- اعصاب واگ اطلاعات حسی را به مغز آورده و از آنجا واپرانهای پاراسمپاتیک پیغام را به دستگاه گوارش می‌رساند
- ۷- اعصاب اسپلانکنیک اطلاعات حسی را به نخاع برده و واپرانهای سمپاتیکی پیغام را به دستگاه گوارش می‌رساند
- ۸- اعصاب انتریک ENS عملکردی مشابه یک مغز کوچک Minibrain در دستگاه گوارش دارد
- ۹- نورونهای حرکتی انتریک در عضلات دستگاه گوارش هم مهارى و هم تحریکی می‌باشد
- ۱۰- نورونهای حرکتی مهارى ENS در عضله حلقوی دستگاه گوارش بصورت دائم فعال می‌باشد ولی بصورت گذرا غیرفعال می‌شود تا عضله منقبض گردد
- ۱۱- نورونهای حرکتی مهارى ENS در عضلات اسفنکتر غیر فعال می‌باشند ولی بطور گذرا فعال می‌شوند تا با باز کردن اسفنکتر محتویات لومن بتوانند عبور نمایند
- ۱۲- یک مدار رفلکسی چند سیناپسی تعیین کننده رفتار عضلات روده در خلال حرکت پریستالتیک می‌باشد

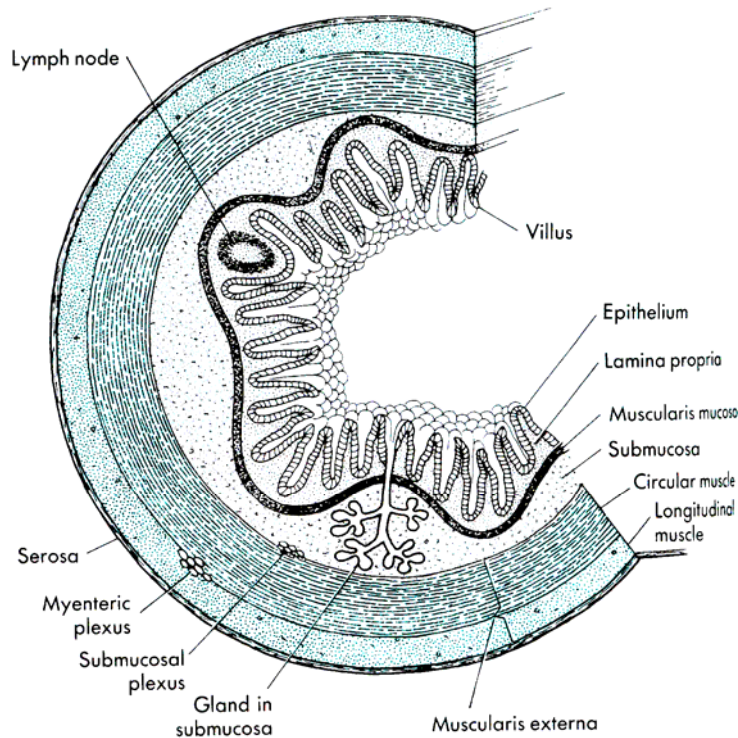
سازمان‌بندی عمومی دستگاه گوارش

ساختمان دستگاه گوارش

ساختمان مسیرهای گوارشی علیرغم وجوه مشترک از نقطه‌ای به نقطه دیگر دارای تفاوت‌های چشمگیری است. موکوزا mucosa داخلی‌ترین لایه مسیر گوارشی است که مشتمل بر اپی‌تلیوم، لامینا پروپریا و موسکولاریس موکوزا می‌باشد. اپی‌تلیوم لایه‌ای از سلولهای تخصص یافته است که طبیعت آن از بخشی به بخش دیگر مسیر گوارشی متفاوت است. لامینا پروپریا از بافت پیوندی سست شامل فیبرهای کلاژن و الاستین تشکیل می‌شود همچنین تنوعی از غدد و عروق خونی و عقده‌های لنفاوی در این لایه وجود دارد. موسکولاریس موکوزا لایه‌ای نازک و متشکل از لایه عضلات صاف می‌باشد. انقباض موسکولاریس موکوزا سبب پیدایش چین‌ها و برجستگی و فرورفتگی لایه موکوزا می‌شود. لایه بعد از موکوزا زیر مخاط می‌باشد این لایه از بافت پیوندی سست، کولاجن و الاستین تشکیل شده است. در بعضی نواحی مسیر گوارشی، غدد در زیر مخاط قرار دارند. تنه‌های عصبی بزرگ و عروق خونی دیواره روده نیز در این ناحیه می‌باشند.

لایه خارجی مسیر گوارشی موسکولاریس اکسترنا می‌باشد که شامل دو لایه عضلات صاف متشکل از عضله حلقوی (در داخل) و عضله طولی (در خارج) است. انقباض لایه‌های عضلانی همراه است با مخلوط نمودن محتویات و جلو بردن مواد در طول مسیر گوارشی.

جدار مسیر گوارشی شامل نورونهای مرتبط با یکدیگر بیشماری است. که در ناحیه زیر مخاط تحت عنوان شبکه زیر مخاط و در بین لایه‌های حلقوی و طولی تحت عنوان شبکه میانتریک قرار می‌گیرد. سرورزا و ادونتیس خارجی‌ترین لایه مسیر دستگاه گوارش است. این لایه شامل بافت پیوندی به همراه یک لایه سلولهای مطابق مزوتلیال می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۱ - سازمان‌بندی لایه‌های مسیر گوارشی

عضلات دستگاه گوارش

عضلات دستگاه گوارش در لایه‌های مشخصی قرار می‌گیرند. دو لایه عضلانی شامل عضلات حلقوی (با توده و قدرت انقباضی بیشتر) و طولی (با توده و قدرت انقباضی کمتر) که در قسمتهای پائین مری، معده، روده باریک و روده بزرگ قرار گرفته‌اند. معده یک لایه عضلانی اضافی به نام عضلات مایل نیز دارد. عضلات طولی در بعضی از گونه‌ها از جمله انسان تمام دستگاه گوارش را احاطه نمی‌کند. انقباض عضله حلقوی موجب کاهش قطر لومن و افزایش طول گردیده در صورتیکه انقباض لایه طولی باعث کوتاهی مجرا و در نتیجه منبسط شدن لومن می‌گردد. هر دو لایه عضلات طولی و حلقوی بوسیله نورونهای حرکتی شبکه داخلی عصب‌گیری می‌شوند لایه عضلات طولی از نورونهای حرکتی تحریکی و لایه عضلات حلقوی از نورونهای حرکتی تحریکی و مهارتی عصب‌گیری می‌شوند. سلولهای پیس‌میکر غیرعصبی، نورونهای محرک انقباض عضله حلقوی را تحریک می‌نمایند. انقباض لایه عضلات طولی فقط از طریق نورونهای حرکتی تحریکی امکان‌پذیر می‌شود. انقباض عضله صاف بوسیله پتانسیل عمل است. عضله طولی همیشه پتانسیل عمل تولید نمی‌کند. فیبرهای عضله حلقوی بگونه‌ای رفتار می‌کنند که گویی از نظر الکتریکی با یکدیگر مرتبط هستند از اینرو پتانسیل عمل از خلال فیبرهای عضلانی عبور می‌کند که این به علت حضور ارتباطاتی با مقاومت پائین یا gap junction می‌باشد. ورود کلسیم از خارج به داخل سلول‌های عضله برای تحریک و انقباض فیبرهای عضله صاف طولی حائز اهمیت است در صورتیکه ریلیز کلسیم از منابع داخل سلول برای تحریک و انقباض عضله حلقوی ضروری است.

فعالیت الکتریکی عضلات صاف گوارشی (امواج آهسته و پتانسیل‌های عمل)

امواج آهسته در تمام طول دستگاه گوارش حضور دارند و در بعضی نقاط مسئول شروع پتانسیل عمل می‌باشند ولی در نقاط دیگر از جمله آنتر معده و عضله حلقوی روده بزرگ تنها بصورت یک فعالیت الکتریکی می‌باشند. این امواج همیشه در روده باریک تولید شده و موجب کاهش فرکانس در طول روده باریک از دودنوم به ایلئوم می‌شوند. در آنتر معده واژه امواج آهسته و پتانسیل عمل با یکدیگر جایجا می‌شوند زیرا واقعه الکتریکی مشابهی را نشان می‌دهند اما زمانیکه پتانسیل عمل به همراه امواج آهسته روی دهد، پتانسیل‌های عمل روی فاز کفه امواج آهسته بوقوع می‌پیوندند.

پتانسیل عمل عضلات صاف GI بوسیله تغییرات هدایت کلسیم و پتاسیم روی می‌دهد دپولاریزاسیون در نتیجه باز شدن کانالهای کلسیم و ورود آن به داخل سلول و رپولاریزاسیون در نتیجه بسته شدن کانالهای کلسیم و باز شدن کانالهای پتاسیم می‌باشد.

امواج آهسته

در بیشتر بافتهای تحریک‌پذیر پتانسیل استراحت غشاء ثابت می‌ماند در صورتیکه در عضله صاف گوارشی پتانسیل استراحت متغیر بوده و نوسان دارد. این نوسانات تحت عنوان امواج آهسته یا ریتم الکتریکی پایه basic electrical rhythm نامیده می‌شود (شکل ۲).

فرکانس امواج آهسته از سه بار در دقیقه در معده تا ۱۲ بار در دقیقه در دوازدهه متغیر است. مولد این امواج سلولهای بینابینی یا interstitial Cells of cajal می‌باشد که بین لایه‌های عضلات طولی و حلقوی قرار دارد. این سلولها از فیبروبلاست و سلولهای عضله صاف تشکیل می‌شوند. زوائد طولی آنها با سلولهای عضله صاف طولی و حلقوی تشکیل اتصالات شکافدار یا gap junction را می‌دهد بدین ترتیب این اتصالات موجب هدایت امواج آهسته در دو لایه عضلانی می‌شود.

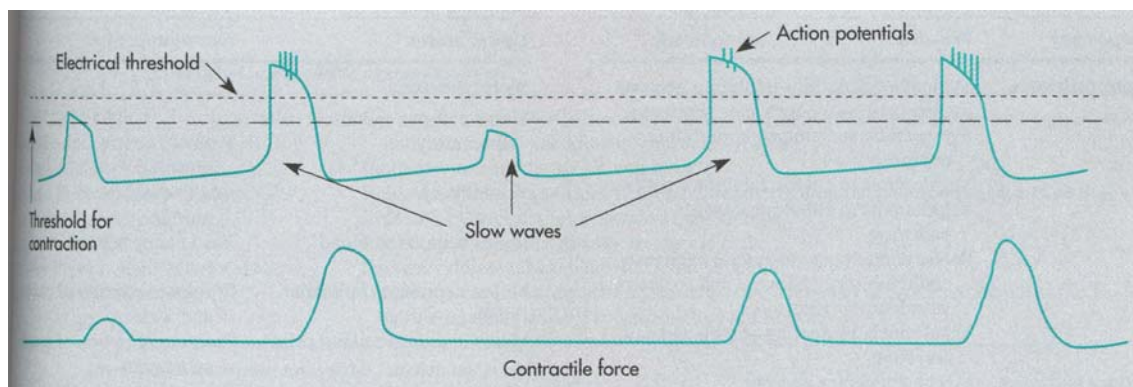
امپلی تود و به میزان کمتری فرکانس امواج آهسته بوسیله اعصاب داخل و خارجی و هورمونها تحت تأثیر قرار می‌گیرد فعالیت سمپاتیک سبب کاهش یا محو امپلی تود امواج آهسته می‌شود در صورتیکه پاراسمپاتیک سبب افزایش امپلی تود می‌شود.

پتانسیل عمل

زمانیکه پتانسیل غشاء عضله صاف گوارشی به حد آستانه می‌رسد روی قله امواج آهسته قطاری از پتانسیل‌های عمل (۱ تا ۱۰ در ثانیه) حادث می‌شوند. گستردگی دپولاریزاسیون و فرکانس پتانسیل عمل توسط اعصاب تحریکی و برخی هورمونها افزایش می‌یابد و توسط اعصاب مهاری و بعضی هورمونهای دیگر کاهش می‌یابد پتانسیل عمل در عضلات صاف دستگاه گوارش نسبتاً طولانی‌تر (۱۰ تا ۲۰ میلی‌ثانیه) از عضله اسلکتی است و قسمت بالارو یا دپولاریزاسیون در آن یا وجود ندارد یا خیلی کوتاه است. دپولاریزاسیون در نتیجه باز شدن نسبتاً آهسته کانالهای سدیم و کلسیم وارد شده به سلول در شروع انقباض سهیم است (شکل ۲).

سلولهای مجاور یکدیگر در عضلات صاف گوارشی از نظر الکتریکی با یکدیگر کوپل می‌باشند. چنانچه سلولی تغییر شارژ الکتریکی پیدا کند سریعاً و با کاهش بسیار اندک به سلول مجاور گسترش می‌یابد سلولهای لایه عضله صاف حلقوی بهتر از لایه طولی با یکدیگر کوپل هستند زیرا دارای اتصالات gap junction می‌باشند که امکان گسترش جریانهای الکتریکی را از سلولی به سلول دیگر فراهم می‌آورد.

به این نکته باید توجه نمود که امواج آهسته‌ای که همراه با ایجاد پتانسیل عمل نیستند انقباضات ضعیفی ایجاد می‌کنند در صورتی که انقباضات پر قدرت همراه با پتانسیل عمل می‌باشند. از آنجائیکه انقباض عضلات صاف گوارشی آهسته است (یک دهم سریعترین سلول عضله اسلکتی) انقباضات ایجاد شده در قبال هر پتانسیل عمل ایجاد تویج‌های مجزا نمی‌نمایند بلکه با جمع زمانی موجب افزایش تانسین می‌شوند. تانسین حادث شده توسط عضله صاف گوارش تحت عنوان Tone عضله نامیده می‌شود. تون دستگاه گوارش توسط هورمونها، نورواکتورها، ترکیبات پاراکرینی و داروها تغییر می‌کند (شکل ۲).



شکل ۲ - فعالیت الکتریکی عضله صاف گوارشی

تنظیم اعمال سیستم گوارش

اعمال مسیر گوارشی بوسیله هورمونها، آگونیستهای پاراکرینی و نورونها تنظیم و هماهنگ می شود هورمونها بوسیله سلولهای اندوکرینی ساخته شده و سپس برای رسیدن به سلولهای هدف وارد جریان خون می شوند. آگونیستهای پاراکرینی و یا نوروکرینی نیز توسط سلولهایی که در محدوده سلولهای هدف آزاد می شوند و بوسیله دیفیوژن به سلولهای هدف می رسند. بیشتر تنظیم هورمونی و نورونی دستگاه گوارش داخلی (intrinsic) می باشد به این صورت که هم سلولهای تنظیم کننده و هم سلولهای پاسخ دهنده در محدوده سیستم گوارش واقع هستند گرچه بعضی تنظیمات هورمونی و نورونی دستگاه گوارش خارجی (extrinsic) می باشد.

مکانیسمهای خارجی تنظیم کننده اعمال سیستم گوارش بوسیله سلولهایی است که در خارج از دستگاه گوارش واقع هستند و یا بوسیله نورونهایی است که جسم سلولی های آن که در خارج از دستگاه گوارش یعنی در سیستم عصبی مرکزی و یا در گانگلیاهای سمپاتیکی پریورتیزال و یا پاراورتبرال قرار دارد. اجزاء کنترل کننده هورمونی و نورونی اجازه کنترل دقیق و بسیار ظریف اعمال گوارشی را فراهم می سازد.

هورمونهای دستگاه گوارش

سلولهای اندوکرینی در نواحی مخاط و زیر مخاط معده، روده و پانکراس قرار دارند. این سلولها هورمونهای مختلفی ترشح می کنند (جدول ۱). بعضی از این هورمونها روی سلولهای ترشحی دیواره لوله گوارش یا روی پانکراس و کبد تأثیر گذاشته و اجزاء ترشحی آنها را تغییر می دهند. بعضی دیگر نیز روی عضله صاف قسمتهای مختلف دستگاه گوارش مانند اسفنکترها و یا قسمت عضلانی کیسه صفرا اثر می گذارند.

Table-1

<i>Location of cells that produce the hormone</i>	<i>Hormone</i>	<i>Cells that produce the hormone</i>
Stomach	Gastrin	G
	Somatostatin	D
Duodenum or jejunum	Secretin	S
	Cholecystinin (CCK)	I
	Motilin	M
	Gastric inhibitory peptide (GIP)	K
	Somatostatin	D
Pancreatic islets	Insulin	b
	Glucagon	a
	Pancreatic polypeptide	PP
	Somatostatin	d
Ileum or Colon	Enteroglucagon	L
	Peptide YY	L
	Neurotensin	N
	Somatostatin	D

جدول ۱- هورمونهای دستگاه گوارش

مدیاتورهای پاراکرینی

مواد پاراکرینی اعمال حرکتی و ترشحاتی مسیر گوارشی را تنظیم می‌کنند. به عنوان مثال هیستامین از سلولهای جدار معده آزاد می‌شود و یک آگونیست فیزیولوژیک برای ترشح اسید کلریدریک HCl از سلولهای پاریتال می‌باشد (جدول ۲). سایر آگونیستهای پاراکرینی بطور وسیعی از سلولهای سیستم ایمنی دستگاه گوارش آزاد می‌شوند. توده سلولهای با عمل ایمنی در مسیر گوارش تقریباً برابر است با کل سیستم ایمنی بقیه بدن. سیستم ایمنی دستگاه گوارش آنتی‌بادیهایی در پاسخ به آنتی‌ژنهای غذایی ترشح می‌کند که دفاع ایمنی را علیه میکرواورگانیسیم‌های پاتوژن فراهم می‌آورد. سلولهای ایمنی مدیاتورهای التهابی مانند هیستامین، پروستاگلاندین، لوکوترینها، سیتوکیتها و غیره را ترشح می‌کند که سلولهای ترشحاتی و عضلات صاف دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار می‌دهد و همچنین روی فعالیت آنها و نوروهای مسیر گوارش نقش مدولیتوری دارد. سیستم ایمنی دستگاه گوارش در بروز بعضی از بیماریهای گوارشی مانند Celiac disease, inflammatory bowel disease و Crohn's disease نقش دارد.

Table - 2

Substance	Location and function
<i>Established and probable neurotransmitters</i>	
Acetylcholine (ACh)	Excitatory transmitter to smooth muscle, intestinal epithelial cells, parietal cells, certain endocrine cells, and at neuron-neuronal synapses
Adenosine triphosphate (ATP)	Inhibitory transmitter to smooth muscle
Calcitonin gene-related peptide (CGRP)	Released by enteric sensory neurons onto interneurons in enteric ganglia and central ganglia
Gastric-releasing peptide	Released by secretomotor neurons onto G cells
Nitric oxide (NO)	Inhibitory transmitter to smooth muscle cells
Substance P (and other tachykinins)	Excitatory transmitter to smooth muscle cells
Vasoactive intestinal peptide (VIP)	Inhibitory transmitter to smooth muscle cells, excitatory secretomotor transmitter to epithelial and gland cells, vasodilatory transmitter
<i>Present in neurons, but transmitter function not established</i>	
Cholecystokinin (CCK)	Present in some secretomotor neurons and interneurons, may contribute to excitation
Dynorphin and related peptides	Present in some secretomotor neurons, interneurons, and motor neurons to muscle
Enkephalins and related peptides	Present in some interneurons and in motor neurons to smooth muscle
Galanin	Present in some secretomotor neurons, interneurons, and inhibitory motor neurons to smooth muscle
Glutamate	May be an excitatory transmitter at synapses between enteric neurons
γ -Aminobutyric acid (GABA)	Present, but transmitter role is not known
Neuropeptide Y	May inhibit secretion of electrolytes and water
Serotonin (5-HT)	May be excitatory transmitter at synapses between enteric neurons
Somatostatin	Present in numerous enteric neurons, but transmitter role is not established

جدول ۲ - تعدادی از مواد نورواکتیو موجود در مسیر گوارشی

کنترل عصبی فعالیت‌های گوارشی

کنترل کلیه فعالیت‌های دستگاه گوارش اعم از حرکت و ترشح علاوه بر مواد هورمونی و پاراکرینی به عهده سیستم عصبی مرکزی و سیستم اعصاب انتریک می‌باشد.

الف - کنترل عصبی

۱- اعصاب داخلی (شبکه عصبی انتریک)

این سیستم عصبی شبیه اعصاب اتونوم است و کنترل حرکات و ترشحات را در سیستم گوارشی به عهده دارد. دو شبکه میانتریک (Aurbach) و زیر مخاط (Meissner) شبکه‌های موجود سیستم عصبی انتریک در دیواره مسیر گوارشی می‌باشند. این دو شبکه همچنین متشکل از فیبرها و گانگلیون‌هایی می‌باشند که توسط نورون‌های رابط ارتباط فیبرهای حسی آوران را با فیبرهای وابران به عضله صاف و سلول‌های ترشحی فراهم می‌آورند.

شبکه میانتریک

گانگلیاهای میانتریک حاوی نورونها و اینترنورون‌های حسی می‌باشد که در مجموع یک سوم نورون‌های میانتریک را تشکیل می‌دهند. بعضی از نورونها اکسون‌های خود را به سلول‌های عضله صاف حلقوی، طولی، موسکولاریس موکوزا، سلول‌های ترشحی و یا به عروق خونی می‌فرستند. از آنجائیکه بسیاری از نورون‌های گانگلیاهای انتریک نورون‌های رابط می‌باشند این نورونها بخشی از شبکه نورونی را تشکیل می‌دهند که هماهنگی لازم بین ورودی‌های حسی و خروجی‌های افکتور را برقرار می‌کنند. فیبرهای آوران مسیر گوارشی قوس‌های رفلکسی موضعی و مرکزی را می‌سازند.

کومورسپتورها و مکانورسپتورها در ناحیه موکوزا و عضلات وجود دارند. جسم سلول‌های بسیاری از این رسپتورهای حسی در شبکه عصبی میانتریک و زیرمخاط قرار دارد. اکسون‌های بعضی از این گیرنده‌ها با سایر سلول‌های موجود در شبکه سیناپس می‌کنند تا فعالیت رفلکس موضعی را باعث شوند. سایر رسپتورهای حسی سیگنال‌هایی را به سیستم اعصاب مرکزی می‌فرستند. کمپلکس عصب‌گیری آوران و وابران مسیر گوارشی اجازه کنترل دقیق فعالیت‌های ترشحی و حرکتی را می‌دهد.

تعدادی از مواد نورواکتیو مترشحه در مسیر گوارشی در جدول ۲ نشان داده شده است. نورون‌های حرکتی واقع در گانگلیاهای میانتریک هم تحریری و هم مهارتی هستند که به لایه‌های عضلانی نفوذ می‌کنند.

از نورونهای حرکتی تحریکی استیل کولین آزاد می‌شود که روی رسپتورهای موسکارینی می‌نشیند این نورونها همچنین ماده P و سایر نوروپپتیدهای گروه تاکیکینین را نیز آزاد می‌کنند.

نورونهای حرکتی مهاری Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) و Nitric oxide(NO) آزاد می‌کنند. NO در انتهای اعصاب تولید می‌شود و ریلیز VIP را افزایش می‌دهد. VIP در سلولهای عضله صاف به رسپتورهایی باند می‌شود که با NO سنتاز جفت می‌باشد. NO در سلولهای عضله صاف نیز تولید می‌شود و در ریلکس عضله نقش دارد و یا امکان دارد با دیفوزیون به انتهای اعصاب در آزادسازی بیشتر VIP دخالت نماید. ATP نیز یک واسطه مهاری می‌باشد. اکثر اینتر نورونهای شبکه میانتریک نیز استیل کولین آزاد می‌سازند که به رسپتورهای نیکوتینی نورونهای حرکتی و یا سایر اینتر نورونها متصل می‌شود.

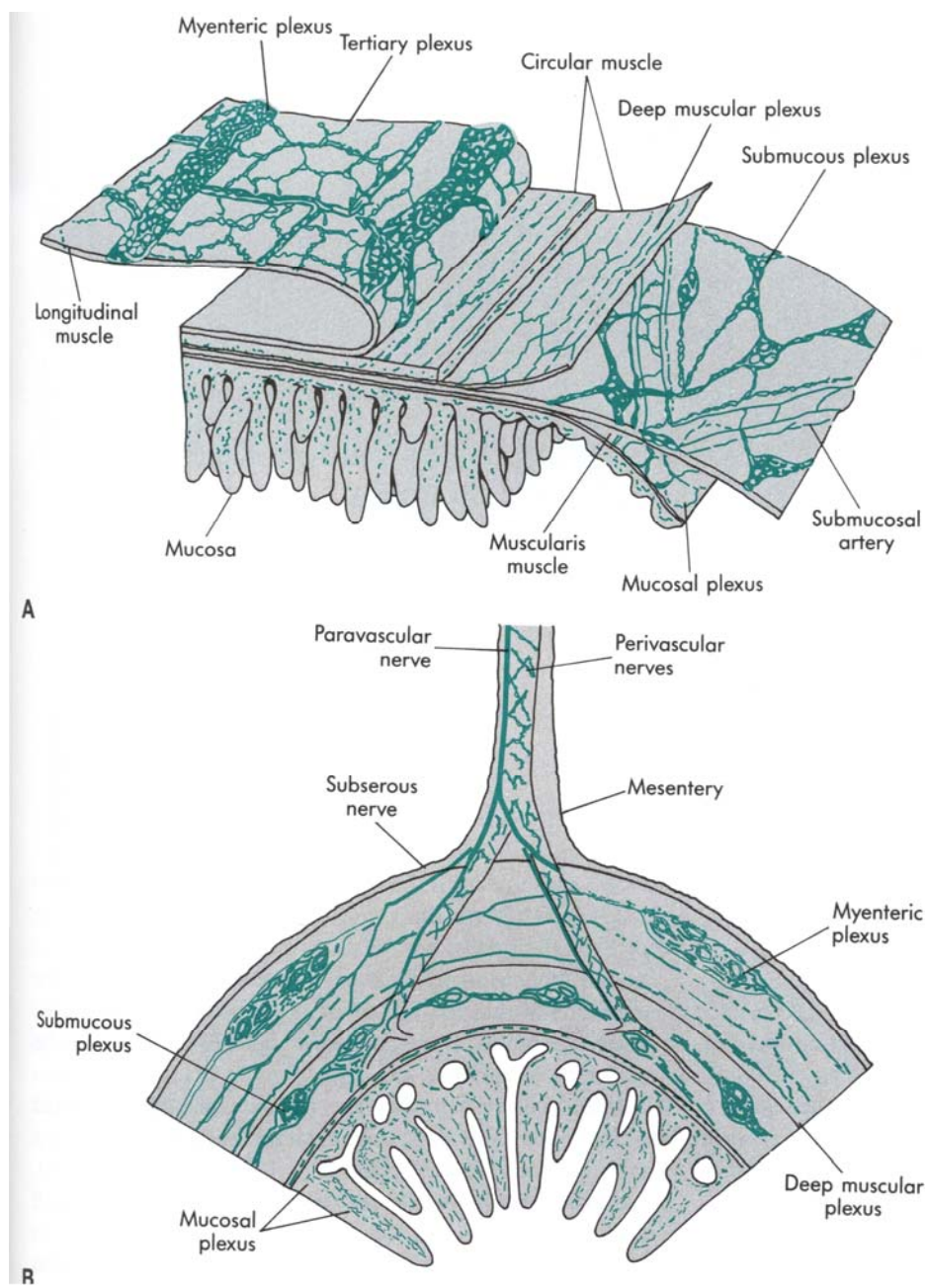
شبکه زیرمخاط - قسمت اعظم نورونهای گانگلیاهای شبکه زیرمخاط مسئول تنظیم سلولهای ترشحاتی غدد مترشحه اگزوکرین و اندوکرین و سلولهای اپی تلیال می‌باشند. نورونهای ترشحاتی تحریکی با ترشح استیل کولین و VIP باعث تحریک سلولهای غدد و اپی تلیال می‌شوند. این نورونها با تحریکات شیمیایی و مکانیکی موکوزا تحریک می‌شوند. بیشتر نورونهای حسی موکوزال مستقیماً به تحریکات حسی پاسخ نمی‌دهند سلولهای انتروکروموفین در موکوزا در پاسخ به تحریکات مکانیکی و شیمیایی سروتونین آزاد می‌کند. که نورونهای حسی را تحریک می‌نمایند. نورونهای حسی به گانگلیاهای انتریک و گانگلیاهای ریشه خلفی نخاع پروجکت می‌نمایند، یعنی جائیکه بسیاری از آنها Calcitonin gene-related peptide (CGRP) به اینتر نورونها ریلیز می‌کنند. اینتر نورونهای زیر مخاط استیل کولین آزاد نموده که روی گانگلیاهای زیرمخاط و یا گانگلیاهای میانتریک اثر می‌گذارد. گانگلیاهای زیرمخاط حاوی نورونهای وازودیلاتور می‌باشد که با آزاد کردن استیل کولین و یا VIP روی عروق خونی آن ناحیه تأثیر می‌گذارد (شکل ۳).

بیماری Hirschsprung که مگاکولون مادرزادی نیز نامیده می‌شود در ارتباط با عدم وجود مادرزادی نورونهای انتریک در بخشی از کولون می‌باشد که با انسداد قسمتهای انتهایی کولون و اتساع نواحی بالای انسداد همراه است.

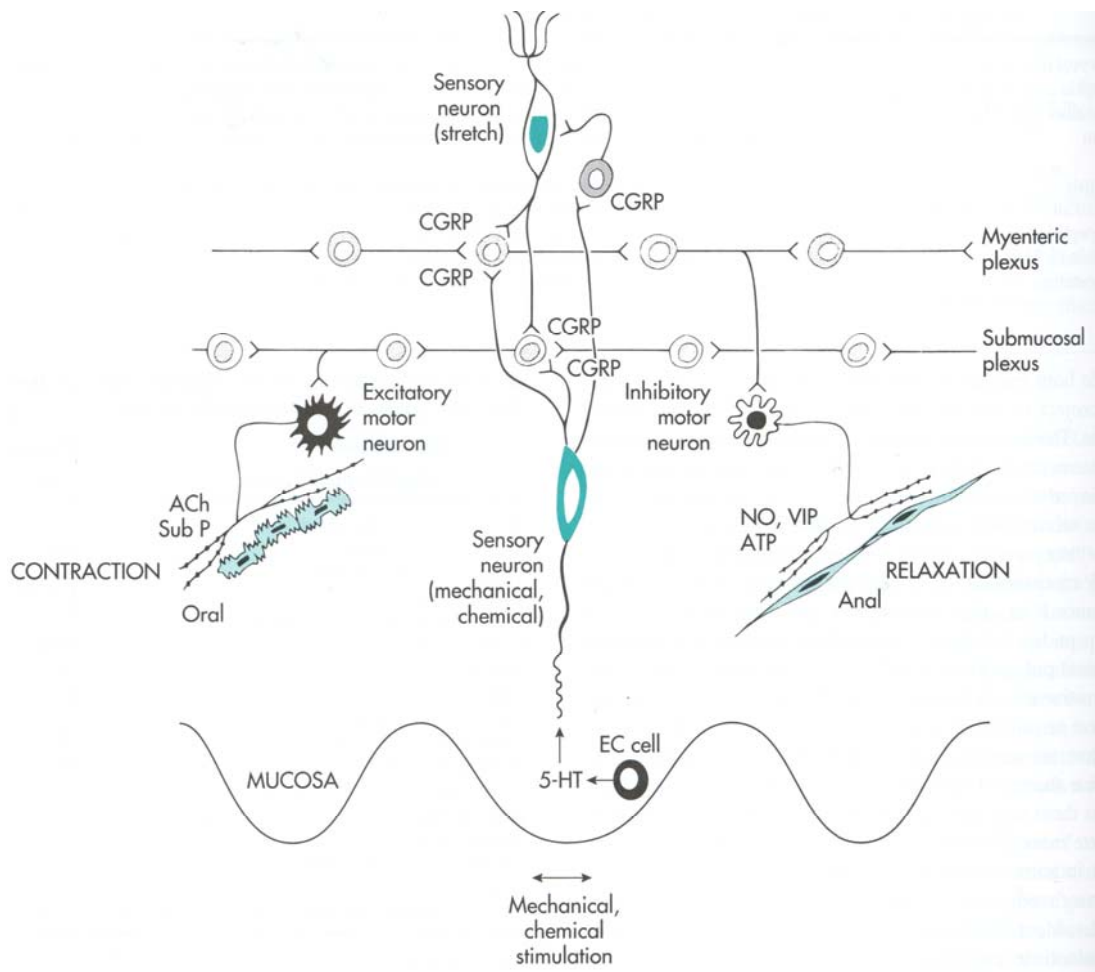
رفلکس های داخلی Intrinsic Reflex

تمام اجزاء قوس رفلکس داخلی در دیواره دستگاه گوارش قرار دارد.

تعداد بیشماری رفلکسهای داخلی فعالیت‌های حرکتی و ترشحاتی هر قطعه از دستگاه گوارش را کنترل می‌نمایند. شکل ۴ نشان می‌دهد که چگونه تحریکات موضعی مکانیکی و شیمیایی موکوزا در قسمتی از روده سبب انقباض قسمت بالا (oral) و ریلکس قسمت پائین (anal) می‌شود.



شکل ۳ - نحوه عصب‌گیری داخلی مسیر گوارشی



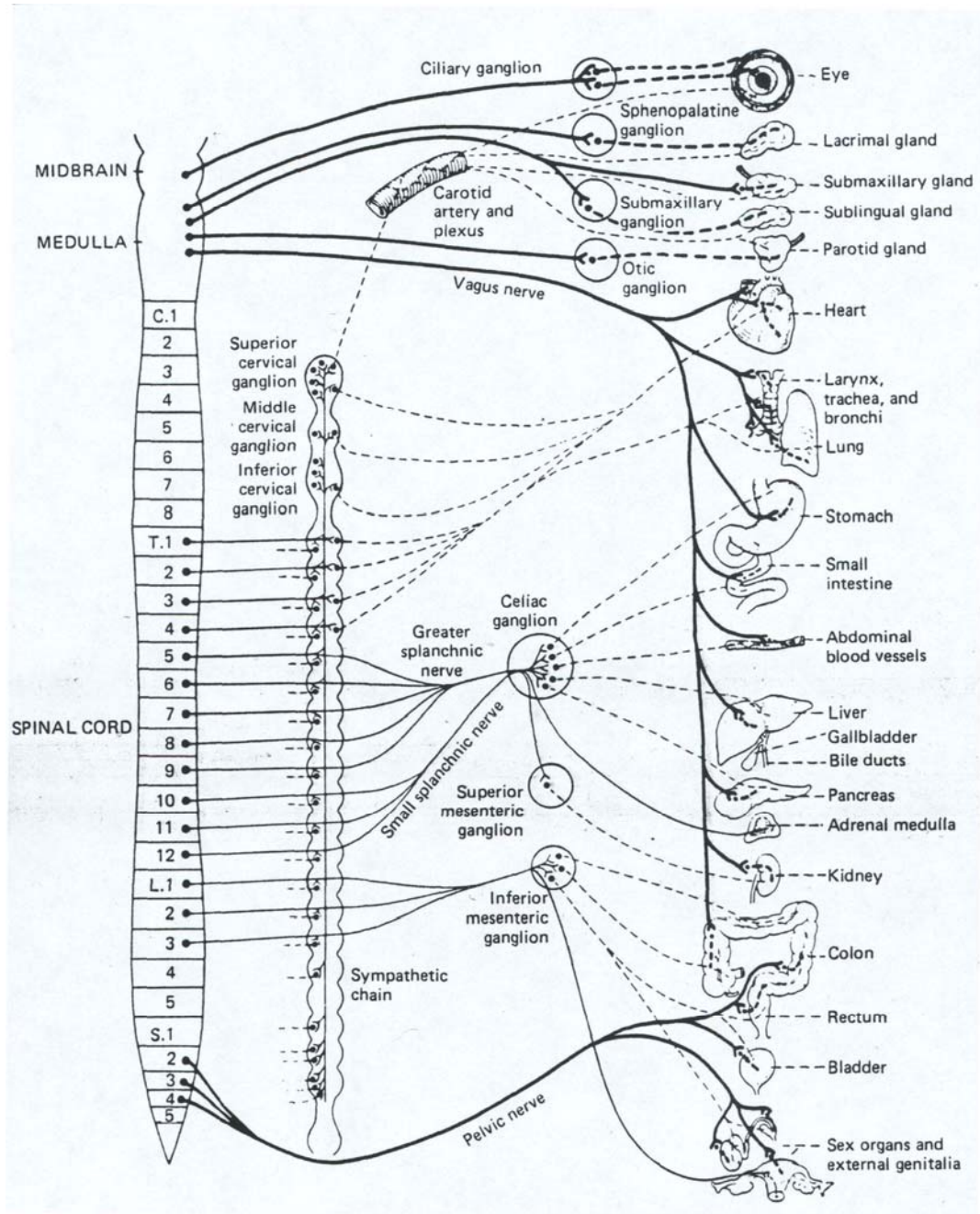
شکل ۴ - مدار نورونی مسئول رفلکسهای داخلی مسیر گوارشی

۲- عصب‌گیری خارجی (سیستم عصبی اتونوم)

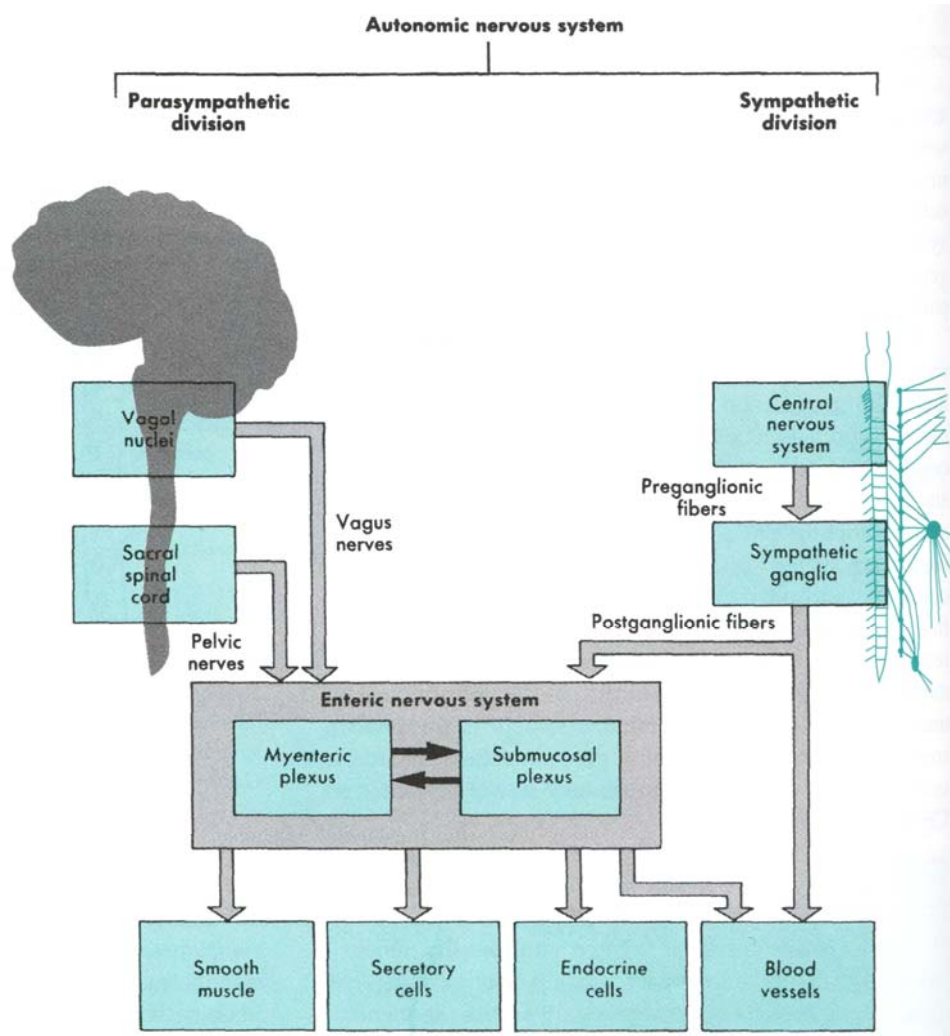
عصب‌گیری سمپاتیک - عصب‌گیری سمپاتیک مسیر گوارشی اساساً از طریق فیبرهای پس‌گانگلیونی آدرنژیکی می‌باشد که جسم سلولی‌های آن در گانگلیاهای پری‌ورتبرال و پاراورتبرال قرار دارد. گانگلیون‌های سلیاک، اینفریورمزانتریکی و هیپوگاستریکی موجب عصب‌گیری سمپاتیکی قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش می‌شود. فعالیت اعصاب سمپاتیک موجب مهار فعالیت‌های حرکتی و ترشحی سیستم گوارش می‌شود. بیشتر فیبرهای سمپاتیک مستقیم به ساختمان‌های مسیر گوارشی عصب نمی‌دهند بلکه روی نورون‌های شبکه داخلی ختم می‌شوند بعضی از فیبرهای وازواکتیو سمپاتیکی مستقیم به عروق خونی دستگاه گوارش می‌روند و سایر فیبرهای سمپاتیکی به ساختمان‌های غده‌ای دیواره دستگاه گوارش عصب می‌دهند.

گرچه تحریک سیستم سمپاتیک باعث مهار فعالیت حرکتی دستگاه گوارش می‌شود ولی موجب انقباض بعضی اسفنکترها نیز می‌شود. اعصاب سمپاتیک موجب کاهش جریان خون می‌گردد.

عصب‌گیری پاراسمپاتیکی - عصب‌گیری پاراسمپاتیکی مسیر گوارش از عصب واگ در قسمت‌های اول و میانی و اعصاب لگنی منشعب از عصب ساکرال در قسمت انتهایی (کولون، رکتوم) می‌باشد اعصاب پاراسمپاتیک پیش‌گانگلیونی بوده و اغلب کولینرژیک می‌باشند. سایر فیبرهایی که از طریق عصب واگ طی طریق می‌نمایند واسطه‌های شیمیایی دیگری را ترشح می‌کنند. فیبرهای پاراسمپاتیک روی سلول‌های گانگلیون‌های شبکه داخلی ختم می‌شوند سپس سلول‌های گانگلیونی مستقیم عضله صاف و سلول‌های ترشحی را عصب می‌دهند. تحریکات اعصاب پاراسمپاتیک معمولاً محرک حرکت و ترشحات دستگاه گوارش است (شکل ۵ و ۶).



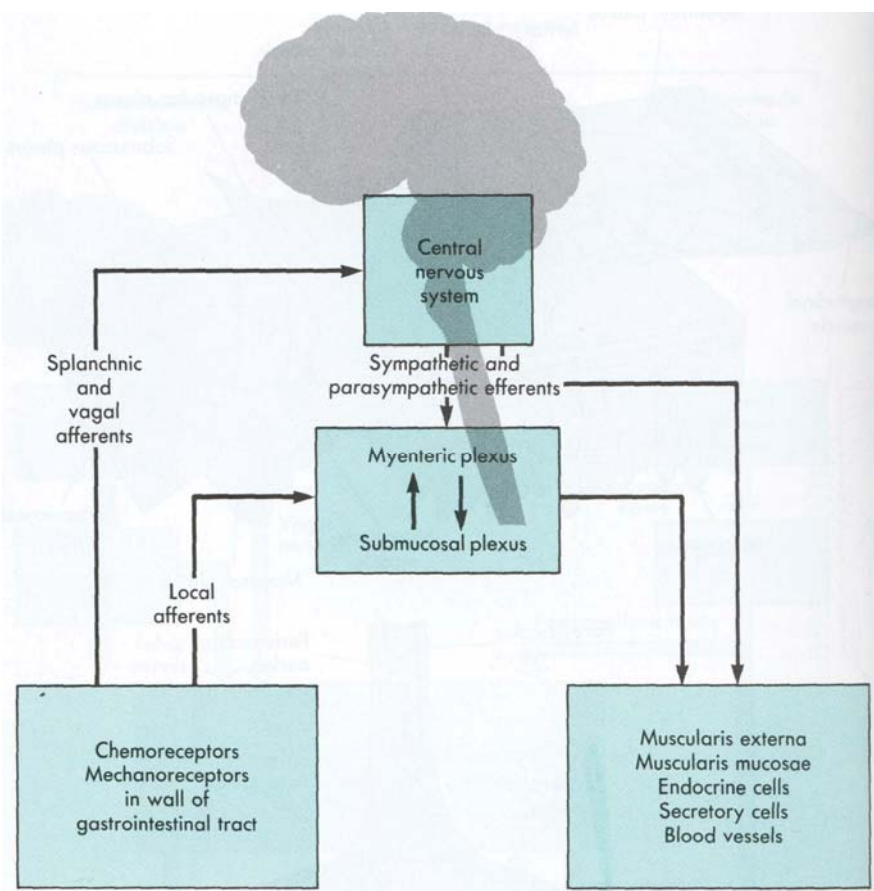
شکل ۵ - نحوه عصب‌گیری خارجی مسیر گوارشی



شکل ۶ - چگونگی ارتباط اعصاب داخلی و خارجی مسیر گوارشی

کنترل رفلکسی

فیبرهای آوران مسیر گوارشی دو قوس رفلکسی موضعی و مرکزی را می‌سازند. جسم سلولی کمورسپتورها و مکانورسپتورهای موجود در موکوزا و موسکولاریس موکوزا در شبکه میانتریک و زیر مخاط قرار دارد و آکسون‌های برخی از این رسپتورها با یکدیگر در شبکه‌های عصبی سیناپس کرده و ایجاد رفلکس موضعی را می‌نماید. برخی دیگر از آکسونهای این رسپتورها پیامهایی را به سیستم اعصاب مرکزی می‌فرستند و پیامهای ارسالی از طریق فیبرهای وابران به دستگاه گوارش رفلکسهای مرکزی را موجب می‌شود. کمپلکس عصب‌گیری آوران و وابران مسیر گوارشی با پیدایش قوس رفلکسی داخلی و خارجی اجازه کنترل بسیار دقیق فعالیتهای حرکتی و ترشحاتی سیستم گوارشی را فراهم می‌سازد (شکل ۷).



شکل ۷ - مسیرهای رفلکسی موضعی و مرکزی سیستم گوارشی

نگاهی به مطالب این فصل

فصل دوم

الگوی حرکت در دستگاه گوارش

حرکت در دهان

حرکت در مری

حرکت در معده

حرکت در روده باریک

حرکت در روده بزرگ

- ۱- حرکت پریستالتیک و ریلکس اسفنکتر تحتانی مری اصلی‌ترین واقعه حرکتی در مری است
- ۲- عمل ذخیره‌ای معده و حرکت آنتر دو رفتار حرکتی متفاوت در معده است
- ۳- رفلکسهای واگوواگال در کنترل اعمال حرکتی معده نقش مهمی دارند
- ۴- پیامهای فیدبکی صادره از دودنوم تعیین کننده ریت تخلیه می‌باشد
- ۵- کمپلکس حرکتی مهاجرتی MMC الگوی حرکتی معده و روده در شرایط بین غذایی interdigestive state می‌باشد
- ۶- حرکت مخلوط کننده روده باریک الگوی حرکتی در شرایط تغذیه‌ای digestive state است
- ۷- انقباضات کیسه‌ای در روده بزرگ جذب آب و نمکها را تسهیل می‌نمایند و موجب خمیری شدن مدفوع می‌شوند
- ۸- حرکت توده‌ای یا Mass Movement حرکت قسمتهای میانی و انتهایی کولون می‌باشد

جویدن Chewing

گرچه جویدن اغلب یک رفتار ارادی است ولی بیشتر مواقع به صورت رفلکسی انجام می‌شود. جویدن چندین خاصیت دارد: موجب لغزنده شدن غذا با موکوس بزاق می‌شود.

آمیلاز موجود در بزاق موجب شکسته شدن نشاسته می‌شود.

با کوچک نمودن اجزا غذا بلع آسان می‌شود و با آمادگی بیشتری با ترشحات گوارشی معده و دوازدهه مخلوط می‌شود. الگوی جویدن - عضلات فک، دندانهای آسیا و نیش در عمل جویدن دارای اهمیت می‌باشند. قسمت اعظم عمل جویدن بوسیله رفلکس جویدن صورت می‌گیرد، بدین معنی که حضور غذا در دهان یا تحریک گیرنده‌های موجود در دهان و به کمک عصب شماره ۷ مغزی سبب مهار رفلکسی عضلات مخصوص بستن دهان مانند Medial Pterygoid، Masseter و Temporalis می‌شود. نتیجه آن پائین افتادن فک و انقباض عضلات مسئول باز کردن دهان مانند digastric و lateral pterygoid می‌شود. پائین افتادن فک خود موجب پیدایش رفلکس کششی در عضلات فک شده که نتیجه آن انقباض عضلات مسئول بستن دهان و بسته شدن دهان است فک بالا می‌آید و دندانها نیز به یکدیگر نزدیک می‌شوند. تا هنگامیکه غذا در دهان حضور دارد این عمل بطور ریتمیک ادامه می‌یابد. این الگو بصورت مرکزی و با دخالت نواحی Pre- Post central gyrus کورتکس حرکتی در ناحیه صورت و فک و همراهی فیبرهای بیشمار صورت می‌گیرد که از طریق کورتکس با عبور از کپسول داخلی موجب حرکات ارادی جویدن می‌شوند. ولی ریتم جویدن در نقاط پائین تنه مغزی ایجاد می‌شود. تحریک تشکیلات مشبک نزدیک مراکز چشایی تنه مغزی سبب جویدن می‌شود. بعلاوه تحریک نواحی خاصی در هیپوتالاموس و یا تحریک هسته‌های آمیگدال نیز سبب جویدن می‌شود زمانی که صرف عمل جویدن می‌شود به فاکتورهای چندی بستگی دارد، از قبیل: کیفیت غذا، عادت، اثرات محیطی، تربیت و ... علیرغم آنکه اشاره شده است که عمل جویدن به هضم غذا کمک نمی‌کند ولی تأکید می‌گردد که میزان هضم غذا به میزان زیادی وابسته به سطح کل ماده‌ای است که در معرض ترشحات آنزیمی قرار می‌گیرد. لذا در اثر جویدن و کوچک شدن اجزاء غذا میزان سطح کل ماده افزایش می‌یابد و آنزیمها عملکرد بهتری را نشان می‌دهند.

بلع Swallowing

بلع مکانیسم بسیار پیچیده‌ای است زیرا حلق Pharynx که محل عبور هوا می‌باشد به هنگام بلع به مسیری برای عبور مواد تبدیل می‌شود. بلع در ابتدا ارادی است ولی پس از آن تبدیل به یک رفلکس غیرارادی می‌شود. رفلکس بلع مشتمل بر سلسله حوادثی است که غذا را از دهان به معده می‌رساند. مهار تنفس در این رفلکس از ورود غذا به نای جلوگیری می‌کند بلع در نتیجه تماس غذا با گیرنده‌های تماسی Touchreceptors در ناحیه حلق شروع می‌شود. پیامهای حسی از این گیرنده‌ها به ناحیه‌ای در بصل النخاع و قسمت پائینی پل مغزی به نام مرکز بلع Swallowing Center می‌رود. پیامهای حرکتی از مرکز بلع به عضلات حنجره و قسمت فوقانی مری از طریق اعصاب V، IX، XII و قسمت‌های دیگر مری از طریق اعصاب واگ (X) برمی‌گردند. بلع دارای سه مرحله: مرحله دهانی، حلقی و مری است.

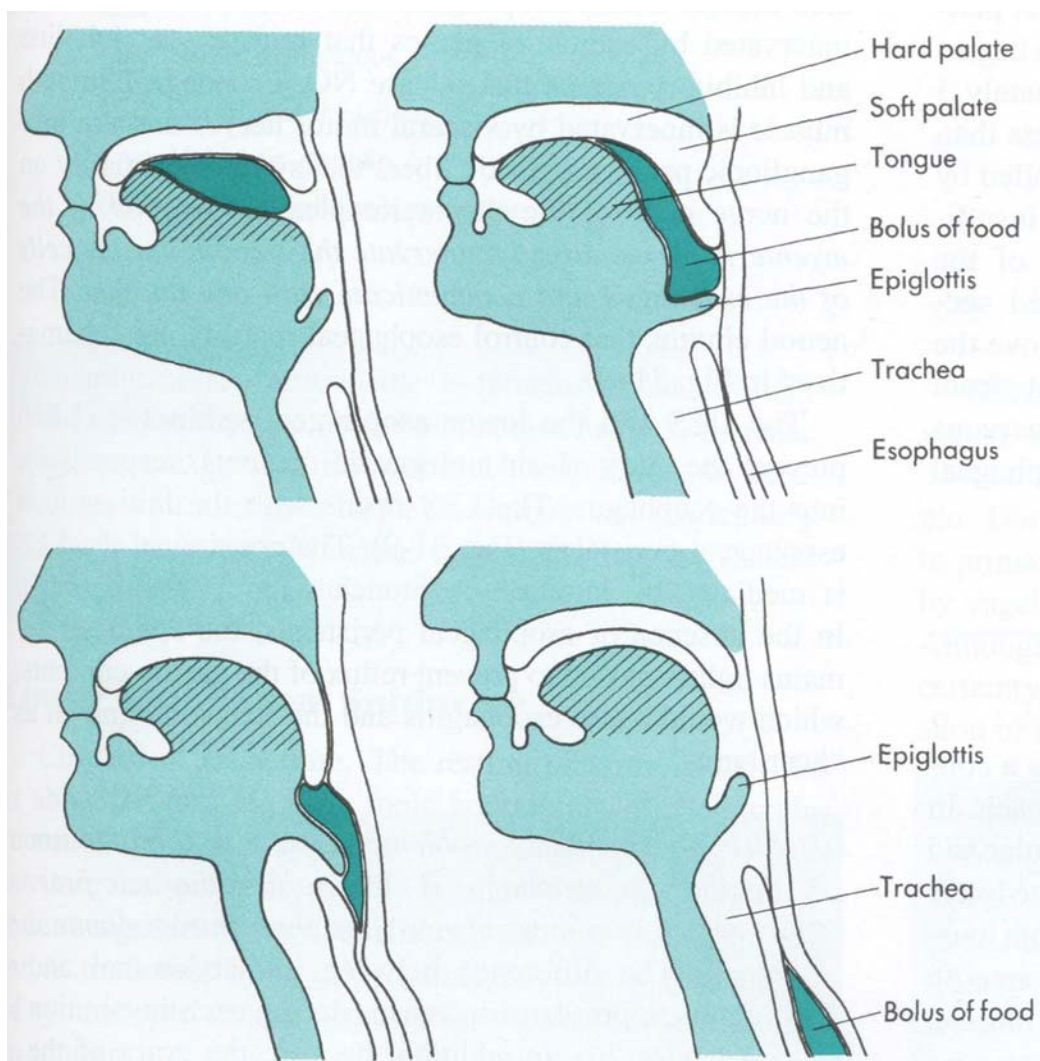
مرحله دهانی Oral phase

این مرحله ارادی بوده و زمانی شروع می‌شود که نوک زبان یک تکه غذا را از بقیه غذا جدا می‌کند ابتدا نوک زبان و بعد قسمت‌های عقبی زبان به کام سخت فشار آورده و موجب حرکت لقمه بطرف بالا و عقب دهان می‌شود. لقمه با فشاری که به حلق وارد می‌نماید موجب تحریک گیرنده‌های تماسی شده و رفلکس بلع شروع می‌گردد.

فاز حلقی Pharyngeal phase

این فاز درگیر وقایع پی در پی است که در کمتر از یک ثانیه رخ می‌دهد:

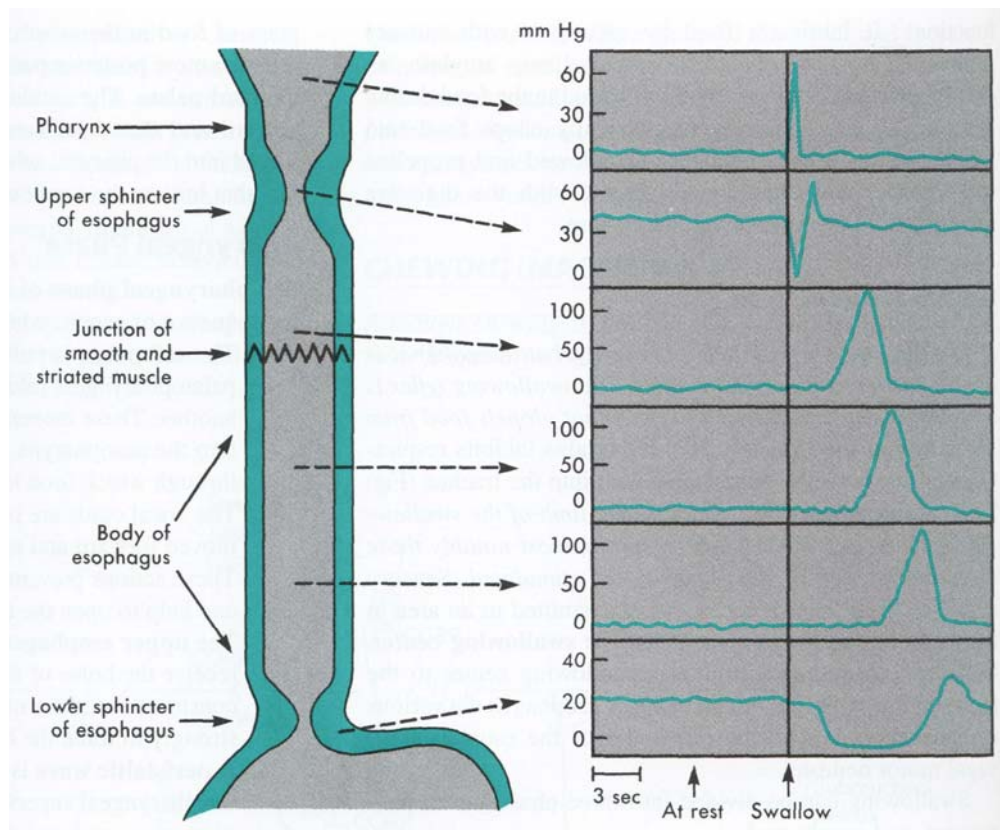
- ۱- کام نرم با فشار آوردن به طرف بالا فشار آورده و موجب حرکت چین‌های کامی حلقی به سمت داخل و به طرف یکدیگر می‌شود. این حرکت از پس زدن غذا به فاز و فارنیکس ممانعت می‌نماید در نتیجه سبب باز شدن مسیر وسیعی جهت حرکت غذا به طرف حلق می‌شود.
- ۲- همکاری تارهای صوتی با یکدیگر حنجره را به جلو و عقب و در جهت مخالف اپی‌گلوت به حرکت درمی‌آورد. این عمل نه تنها از ورود غذا به نای جلوگیری می‌نماید بلکه به باز شدن اسفنکتر فوقانی مری کمک می‌نماید.
- ۳- اسفنکتر فوقانی مری (UES) Upper esophageal sphincter شل شده تا ماده غذایی را دریافت کند. انقباض پر قدرت عضله Superior Constrictor حنجره نیز نیروی لازم را برای ورود لقمه به حلق فراهم می‌نماید.
- ۴- موج پریستالتیک اولیه که با انقباض عضله Superior constrictor حلق شروع شده بود به سمت مری به حرکت درمی‌آید (شکل ۸). این موج نیروی لازم را به لقمه غذا برای عبور از اسفنکتر شل شده فوقانی مری اعمال می‌کند. در خلال فاز حلقی بلع تنفس بصورت رفلکسی مهار می‌شود.



شکل ۸: حوادث مهم درگیر در رفلکس بلع

فاز مری Esophageal Phase

این فاز اساساً بوسیله مرکز بلع کنترل می‌شود پس از آنکه لقمه غذایی از اسفنکتر فوقانی مری عبور کرد بصورت رفلکسی اسفنکتر بسته می‌شود موج پرستالتیک اولیه از زیر UES شروع می‌شود. این موج تقریباً با سرعت ۳ تا ۵ سانتی‌متر در ثانیه حرکت می‌کند و در کمتر از ده ثانیه مری را طی می‌کند (شکل ۹). موج پرستالتیک اولیه بوسیله مرکز بلع کنترل می‌شود. چنانچه این موج کفایت لازم را جهت پاک کردن مری از غذا نداشته باشد اتساع مری موج دودی دیگری را شروع می‌کند که پرستالتیک ثانویه نامیده می‌شود. این موج درست از بالای ناحیه متسع شروع و به طرف پائین حرکت می‌کند. قسمت متسع جلوی موج را شلی پذیرنده می‌نامند که تا معده ادامه می‌یابد و رودیهایی که از فیبرهای حسی مری به سیستم اعصاب مرکزی و اعصاب میاتریک می‌روند سبب مدوله نمودن امواج پرستالتیک اولیه و ثانویه می‌شوند.



شکل ۹: مشخصات فشار در حلق، مری و اسفنکترهای مری در خلال بلع

اعمال مری

مری به مثابه یک معبر است تا غذا را از حلق به معده برساند. $\frac{1}{3}$ بالایی مری دارای عضله مخطط و $\frac{1}{3}$ پایینی مری دارای لایه عضلات صاف می‌باشد در $\frac{1}{3}$ میانی مری هم عضلات مخطط و هم عضله صاف حضور دارد. لذا مری شامل گرادیان عضلانی از تمام اسکلتی در بالا و تمام صاف در پایین می‌باشد. عضلات مری اعم از مخطط و صاف از شاخه‌های عصب واگ عصب‌دهی می‌شوند. فیبرهای حرکتی واگ روی عضلات مخطط تشکیل صفحه محرکه حرکتی را می‌دهند. عضلات مخطط مری عصب‌گیری دو گانه تحریکی با ترشح استیل‌کولین و مهارتی با آزاد کردن NO دارند. عضلات صاف مری بوسیله فیبرهای حرکتی احشایی پیش گانگلیونیک پاراسمپاتیکی که ابتدا روی سلولهای عصبی شبکه میانتریک سیناپس می‌کنند عصب‌گیری می‌شوند. آنگاه نورونهای شبکه میانتریک مستقیماً سلولهای عضله صاف مری را عصب می‌دهد. UES و LES به ترتیب از ورود هوا و محتویات معده به مری جلوگیری می‌کنند. باز شدن LES با واسطه شاخه‌های عصب واگ می‌باشد در نبود حرکات پرستالتیک مری اسفنکتر محکم بسته می‌ماند تا از پس زدن محتویات معده که ایجاد esophagitis می‌نماید جلوگیری نماید.

اسفنکتر تحتانی مری LES

فشار در حال استراحت LES برابر ۲۰ mmHg است. انقباض تونیک عضله حلقوی اسفنکتر توسط اعصاب داخلی، خارجی، هورمون‌ها و نورومدولیتورها صورت می‌گیرد. بخش مهمی از تون پایه این اسفنکتر به عهده اعصاب کولینرژیک واگ می‌باشد. تحریک اعصاب سمپاتیک اسفنکتر سبب انقباض LES می‌شود. عصب‌گیری داخلی و خارجی LES هم تحریکی است و هم مهارتی. فیبرهای تحریکی واگ به صورت غالب کولینرژیک است. و شل شدن اسفنکتر که در پاسخ به پرستالتیک اولیه در مری

روی می‌دهد بوسیله فیبرهای واگی انجام می‌گیرد که عضلات حلقوی LES را مهار می‌نماید. گرچه نوروترانسمیتر مهاری آن مشخص نیست ولی تصور می‌شود که VIP و NO واسطه ریلکس LES باشند. نورونهای حسی قسمت پائینی مری که در اثر اسید واکنش نشان می‌دهند موجب برانگیخته شدن رفلکس واگووآگال شده و به بسته نگاه داشتن اسفنکتر LES و ریلکس معده کمک می‌کند.

اشالازی اختلال حرکتی ماهیچه صاف مری است که در آن عضله اسفنکتر پائین مری به طور مناسب شل نمی‌شود و انقباضات غیرطبیعی به جای انقباضات طبیعی مری ایجاد می‌شود. اسپاسم منتشر مری که با انقباض طولانی و دردناک و دیسفاژی هنگام بلع مشخص می‌شود. این بیماری بعلت اختلال در اعصاب جدار مری است. برگشت محتویات معده به مری (Reflux) از شایعترین اختلالات دستگاه گوارش است. قرار گرفتن محل اتصال مری به معده در زیر دیافراگم و وضعیت آناتومیک خاص دیافراگم در این ناحیه و بالا بودن فشار داخل شکم از عواملی است که به این برگشت کمک می‌کند. درد - سوزش سر دل و ترش کردن از علائم این اختلال می‌باشد.

بیمار خانم ۳۵ ساله‌ای است که از حدود یک سال قبل دچار اختلال در بلع شده است وی اظهار می‌دارد که با خوردن مایعات و جامدات غذا در حین بلع گیر می‌کند. معاینه بیمار نرمال در رادیوگرافی با ماده حاجب تنگی ناحیه دیستال مری با گشادی قسمت‌های فوقانی مری مشاهده شده است. در آندوسکوپی از مری مخاط مری نرمال گزارش شده است.

شرح حال فوق به نفع بیمار آشالازی می‌باشد که با دیسفاژی در بلع مایعات و جامدات می‌تواند بروز کند و علت آن افزایش تونیسیتی اسفنکتر تحتانی مری می‌باشد که به علت فقدان رشته‌های عصبی شبکه میانتریک در دیستال مری می‌باشد و هنگام بلع و عبور لقمه اسفنکتر شل نمی‌شود. این بیماری در هر سن و جنسی ممکن است دیده شود علائم شامل دیسفاژی و درد قفسه صدری هنگام بلع می‌باشد.

پریستاتیسیم مری شامل ۲ جزء است. انقباض عضلات که با واسطه استیل کولین عمدتاً ایجاد می‌شود. دیستال به انقباض بطور فیزیولوژیک عضلات شل می‌شوند و بدین ترتیب اجازه عبور لقمه داده می‌شود واسطه شیمیائی که باعث مهار عضلات صاف مری می‌شوند NO و به میزان کمتر VIP است.

در صورتیکه اعصاب مهار مری با هر علتی نتوانند و طبقه relaxation خود را انجام دهند پریستاتیسیم نرمال مری انجام نشده و عبور مواد غذایی با اشکال مواجه خواهد شد.

بیماران آشالازی با اشکال در بلع جامدات و مایعات (هر دو) مراجعه می‌کنند اما گاهی اوقات همراه با این گیرکردن غذا دردهای شدید قفسه صدری نیز وجود دارد ضمناً گاهی بیمار با علائم ریوی مثل سرفه، تنگی نفس و حتی آبرسه ریه در اثر بازگشت محتویات احتباس پیدا کرده مری بداخل ریه مراجعه می‌کنند که بخصوص با خوابیدن بدتر می‌شود.

در آشالازی اولیه که علت واضحی برای بیماری پیدا نمی‌شود اشکال اصلی با تخریب اعصاب مهاری مری است علائم آشالازی می‌تواند توسط تومورها و موارد دیگری که بطور مستقیم یا غیرمستقیم قسمت تحتانی مری را تحت تأثیر قرار دهند تقلید شود که به آن آشالازی ثانویه گویند.

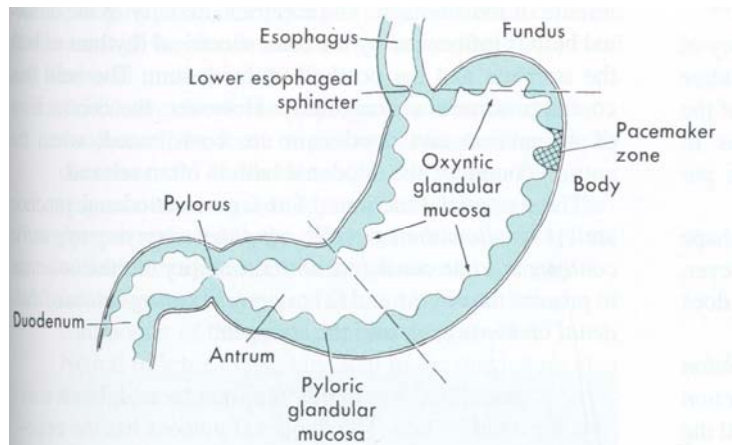
تشخیص با رادیوگرافی انجام آندوسکوپی و مانومتري است و درمان شامل دارو، دیلاتاسیون با بالون و نهایتاً جراحی و میوتومی اسفنکتر تحتانی مری می‌باشد.

حرکت معده Gastric Motility

اعمال اصلی معده عبارت است از: ۱- معده به عنوان جایگاهی جهت ذخیره حجم زیادی از موادی است که در یک وعده خورده می‌شود. ۲- غذا را شکسته و پس از تبدیل آن به اجزاء کوچک‌تر آنرا با ترشحات معدی آمیخته و عمل هضم را شروع می‌کند. ۳- محتویات معده را با یک میزان کنترل شده تخلیه می‌نماید. شکل ۱۰ ساختمان معده و تقسیمات آنرا نشان می‌دهد.

ناحیه فوندوس و بدنه قادرند با افزایش حجم تا میزان ۱/۵L بدون افزایش در فشار داخل معده تطابق یابند. این پدیده که همان شلی‌پذیرنده Receptive Relaxation است بدنبال اتساع مری در خلال بلع و از طریق رفلکس واگووآگال ایجاد می‌شود. از آنجائیکه انقباض فوندوس و بدنه بصورت نرمال ضعیف است بیشتر محتویات معده در آنجا برای مدت طولانی بصورت مخلوط نشده باقی می‌مانند. از اینرو عمل ذخیره معده در فوندوس و بدنه صورت می‌گیرد. آنتر برعکس دارای انقباضات بسیار پرقدرتی است که سبب شکسته شدن غذا به اجزاء کوچکتر و مخلوط شدن آن با شیرهای معدی می‌شود. در این منطقه است که غذا بصورت نیمه جامد درآمده و کیم Chyme نامیده می‌شود. سپس انقباضات آنتر، کیم را در اندازه‌های کوچک به طرف بالب دوازدهه می‌فرستد. جهت جلوگیری از تخلیه سریع کیم از معده به دوازدهه چندین مکانیسم وجود دارد که در پی می‌آید.

ساختمان و عصب‌گیری معده - در معده لایه عضلات حلقوی از لایه طولی برجسته‌تر است ولی در مجموع لایه‌های عضلات در فوندوس و بدنه نازک و در آنتر ضخیم است و هر چه به طرف پیلور پیش می‌رود ضخیم‌تر می‌شود. در آنتر و پیلور لایه داخلی عضلات مایل که به صورت یک لایه عضلانی در معده قرار دارد بصورت کامل قرار نگرفته است. معده از اعصاب خارجی پاراسمپاتیکی واگ و سمپاتیکی منشعب از سلیاک و همچنین نورونهای اعصاب داخلی عصب‌گیری می‌نماید. آکسون سلولهای شبکه داخلی به سلولهای عضله صاف و سلولهای ترشحاتی عصب می‌دهد. اعصاب پاراسمپاتیک حرکت و ترشح را تحریک می‌کنند در حالیکه سمپاتیک این اعمال را مهار می‌کند. فیبرهای حسی آوران (Sensory afferent fiber) نیز از طریق واگ معده را ترک می‌کنند. برخی دیگر از طریق سمپاتیک طی طریق می‌نمایند. بعضی از فیبرهای حسی آوران نیز با رسپتورهای حسی و شبکه اعصاب داخلی معده مرتبط بوده و اطلاعاتی را در زمینه فشار داخل معده، اتساع معده، PH داخل معده و یا حتی درد را انتقال می‌دهند.



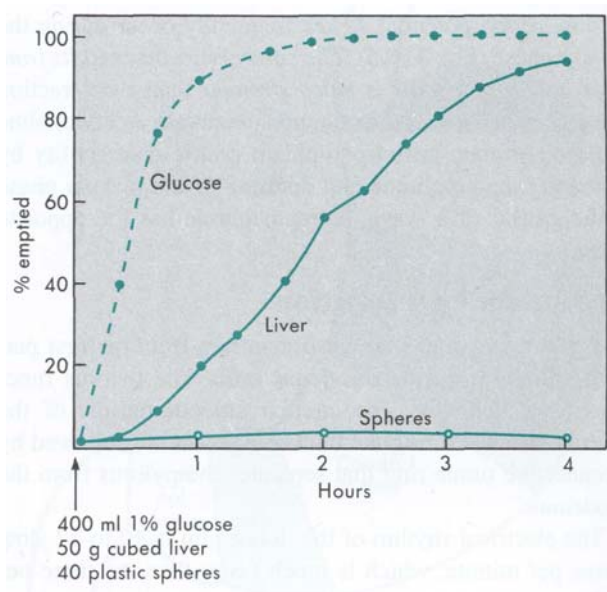
شکل ۱۰: تقسیمات آناتومیک معده و ناحیه پیس‌میکر

پاسخ معده به پر شدن (Storage)

هنگام شروع موج دودی در مری اسفنکتر LES بصورت رفلکسی ریلکس می‌شود. متعاقب ریلکس اسفنکتر تحتانی مری در فوندوس و بدنه معده شلی پذیرنده یا Receptive relaxation بوجود می‌آید. فیبرهای اعصاب واگ اساسی‌ترین فیبرهای وابران جهت ریلکس معده می‌باشند. این فیبرها یا ترشح VIP و NO به عنوان نوروترانسمیتر سبب بروز پاسخ معده می‌شوند.

مخلوط نمودن (Mixing) و تخلیه Emptying

به علت نازک بودن لایه‌های عضلانی فوندوس و بدنه، انقباضات ضعیفی در این نواحی حاکم است لذا محتویات فوندوس و بدنه براساس دانسیته خود قرار می‌گیرند. محتویات معده تا یکساعت پس از خوردن با یکدیگر مخلوط نمی‌شوند. چربیها تمایل به تشکیل لایه چربی روی سایر مواد را دارند از همین رو چربیها از بقیه مواد دیرتر تخلیه می‌شوند. مایعات در اطراف محتویات غذایی جریان می‌یابند و سریع به دودنوم تخلیه می‌شوند (شکل ۱۱). غذاهای سخت آهسته‌تر تخلیه شده و اجزاء درشت و غیرقابل هضم برای پروندهای طولانی‌تر در معده باقی می‌ماند. پس از ورود غذا به معده انقباضات معده شروع می‌شود. این انقباضات معمولاً از میانه بدنه شروع و به طرف پیلور می‌رود. با نزدیک شدن به محل اتصال معده با دوازدهه بر نیرو و سرعت حرکات مخلوط کننده افزوده می‌شود. بنابراین عمل اصلی مخلوط کردن در آنتر اتفاق می‌افتد و محتویات را سریعاً مخلوط نموده و با ترشحات معده آمیخته می‌نماید. زمانی که موج مخلوط کننده یا پرستالتیک به پیلور می‌رسد اسفنکتر همچنان بسته است انقباض سریع انتهای آنتر کیموس را به آنتر برمی‌گرداند. این حرکت را Retropulsion می‌نامند که در عمل مخلوط کردن بسیار مؤثر و در شکسته شدن محتویات دخالت دارد. این عمل رفت و برگشت آنقدر ادامه می‌یابد تا مواد کاملاً کوچک شوند و قطر آنها یک میلی‌متر گردد. لذا معده تنها توانایی تخلیه اجزاء کوچک را دارد و مواد بزرگتر از ۲mm نمی‌توانند حتی از پیلور کاملاً باز عبور کنند.

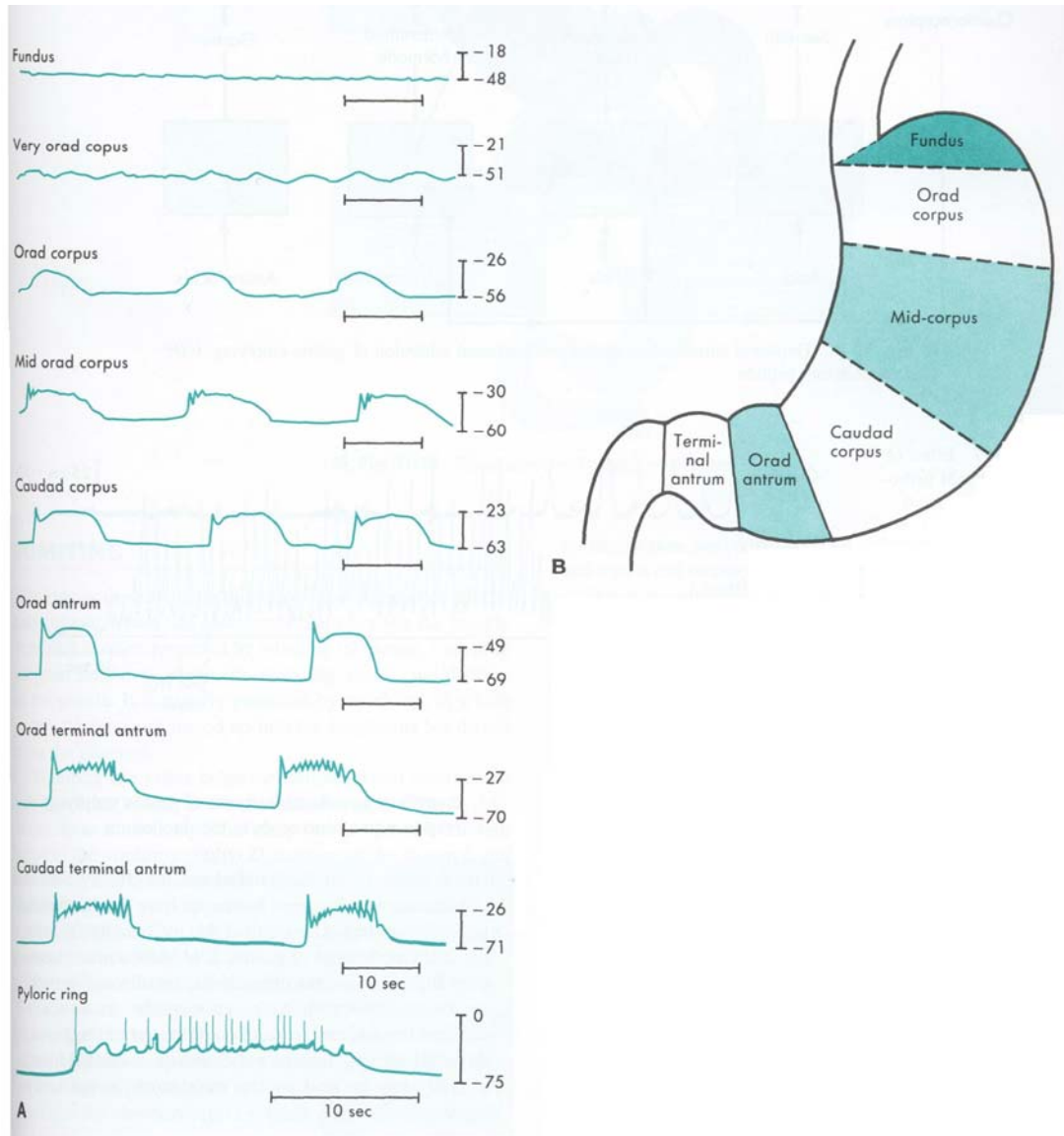


شکل ۱۱: میزان تخلیه مواد مختلف از معده

فعالیت الکتریکی و انقباضی معده

امواج پرستالتیک معده با فرکانسی روی می‌دهد که توسط ناحیه پیس‌میکری تولید می‌شود این ناحیه در میانه بدنه قرار گرفته و امواج را به طرف پیلور هدایت می‌کند. در انسان فرکانس امواج آهسته معده سه بار در دقیقه است. امواج آهسته شبیه به پتانسیلهای عمل قلب کفه‌دار بوده ولی ۱۰ مرتبه طولانی‌تر از آن می‌باشد. عضله صاف معده زمانی منقبض می‌شود که قسمت بالارو موج یا به عبارتی دپولاریزاسیون آن از میزان آستانه برای انقباض بیشتر شود. هر چقدر دپولاریزاسیون طولانی‌تر باشد عضله

مدت بیشتری در انقباض می‌ماند. در ناحیه آنتر پتانسیل‌های عمل نیزه‌ای بوجود می‌آید (شکل ۱۲) لذا انقباضی که در نتیجه ایجاد پتانسیل عمل در آنتر صورت می‌گیرد پر قدرت‌تر از سایر قسمت‌های معده است. استیل کولین و هورمون گاسترین فعالیت انقباضی معده را با افزایش آمپلی تود و دیوریشن فاز کفه امواج آهسته افزایش می‌دهند ولی نوراپی نفرین اثری عکس آنها اعمال می‌کند.



شکل ۱۲: A - ثبت الکتریکی از سلول‌های عضلانی قسمت‌های مختلف معده
B - قسمت‌های مختلف معده

محل ارتباط معده با دودنوم

پیلور، آنتر معده را از قسمت‌های ابتدای دودنوم و بالب دودنوم جدا می‌کند. عمل پیلور مانند اسفنکتر است عضله حلقوی پیلور متشکل از دو لایه انگشتری شکل ضخیم به همراه حلقه‌ای از بافت همبند می‌باشد که پیلور را از دودنوم جدا می‌کند. ریتم الکتریکی دودنوم ۱۰ تا ۱۲ موج آهسته در هر دقیقه است که از معده سریع‌تر می‌باشد. لذا فعالیت الکتریکی بالب دودنوم تحت تأثیر

ریتم الکتریکی پایه معده و دودنوم قرار می‌گیرد. انقباض ناحیه بالب نامنظم است ولی باید توجه نمود که در نهایت انقباضات ناحیه آنتروودونوم با یکدیگر هماهنگ می‌شوند زمانیکه آنتر منقبض است بالب ریلکس می‌شود.

عمل اساسی محل اتصال معده به دوازدهه عبارت است از: ۱- تخلیه منظم و دقیق محتویات معده در میزان مناسبی که دودنوم بتواند کیموس را تحت تأثیر ترشحات خود قرار دهد
۲- جلوگیری از پس زدن مواد دوازدهه به معده

ناحیه پیلور از اعصاب واگ و سمپاتیک عصب‌گیری می‌کند. سمپاتیک انقباض اسفنکتر را افزایش می‌دهد. فیبرهای تحریکی کولینرژیک واگ انقباض اسفنکتر را باعث شده و فیبرهای مهاری واگ با آزاد کردن VIP و NO سبب ریلکس اسفنکتر می‌شوند. هورمونهای CCK، با گاسترین، GIP و سکرترین با افزایش انقباض اسفنکتر پیلور عمل تخلیه را آهسته می‌نمایند.

زخم معده یا اثنی عشر یکی از شایعترین بیماریهای معده است. در این اختلال تخریب مخاط و زیر مخاط ابتدا ایجاد التهاب می‌نماید و سپس به پیدایش زخم می‌گردد. تخلیه سریع معده و یا پس زدن محتویات دودنوم به معده ممکن است در پیدایش زخم مشارکت داشته باشند. آلودگی به هلیکوباکترپیلوری از عوامل دیگری است که در ایجاد زخم درگیر می‌باشد همچنین مصرف داروهای ضدالتهابی ضداستروئیدی، آسپرین و ترشح زیاد گاسترین در تخریب مخاط و پیدایش زخم دخالت دارد.

تنظیم عمل تخلیه معده

عمل تخلیه با دخالت مکانیسم‌های عصبی و هورمونی تنظیم می‌گردد. دودنوم و ژژونوم دارای گیرنده‌هایی می‌باشند که اسیدیتیه، فشار اسمزی چربیها و محصولات هضم شده چربی، پپتیدها و اسیدهای آمینه را حس می‌کنند (شکل ۱۲). اسمولالیتیه کیموسی که معده را تحریک می‌کند هیپرتونیک است. در دوازدهه به علت عملکرد آنزیمها بیشتر هیپرتونیک می‌شود. لذا تخلیه معده به علت هیپرتونیسیتیه بالا، PH کمتر از ۳/۵، و حضور اسیدهای آمینه و پپتیدها در دوازدهه آهسته می‌شود. به علاوه حضور اسیدهای چرب و مونوگلیسریدها در دوازدهه تخلیه معده را بصورت بارزی آهسته می‌نماید.

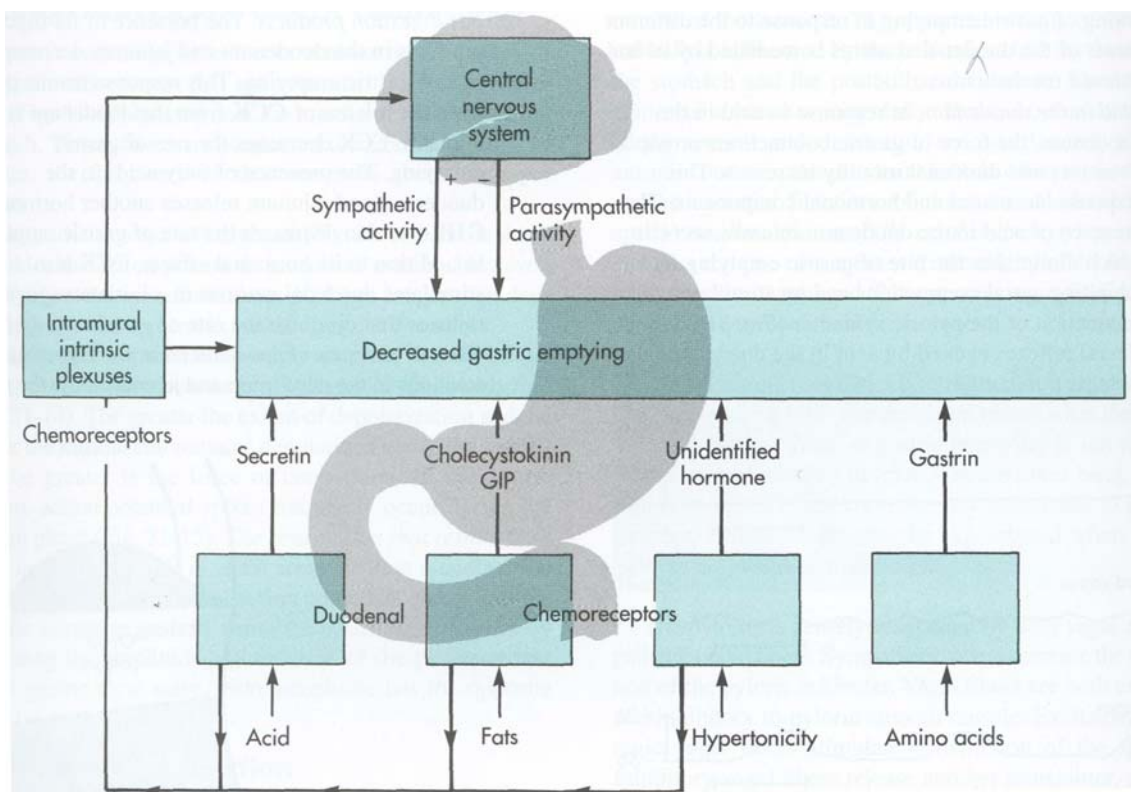
نتیجه:

- ۱- میزانی که چربی به دودنوم تخلیه می‌شود از میزانی که توسط اسیدهای صفراوی و لستین امولسیونه می‌شوند بیشتر نیست.
 - ۲- اسید سریعتر از آنکه توسط ترشحات پانکراس و دوازدهه و سایر مکانیسم‌ها خنثی شود وارد دوازدهه نمی‌شود.
 - ۳- میزانی که سایر اجزاء کیموس وارد روده باریک می‌شوند از میزانی که توسط روده باریک تحت تأثیر قرار می‌گیرند، بیشتر نیست.
- آهسته شدن تخلیه معده در پاسخ به اجزاء مختلف محتویات دودنوم بواسطه مکانیسم‌های هورمونی و عصبی صورت می‌گیرد، بدین نحوکه:
- ۱- حضور اسید در دوازدهه: در پاسخ به اسیدیتیه دوازدهه نیروی انقباضی معده به نحو بارزی کاهش می‌یابد ولی حرکت دوازدهه افزایش می‌یابد. این پاسخها با دخالت عوامل عصبی و هورمونی می‌باشد.
 - به عنوان مثال حضور اسید در دوازدهه منجر به آزاد شدن سکرترین می‌شود. سکرترین با دو مکانیسم منجر به کاهش تخلیه معده می‌شود ۱- مهار انقباض آنتر ۲- تحریک انقباض اسفنکتر پیلور.
 - ۲- محصولات هضمی چربی: حضور محصولات هضم شده چربی در دوازدهه و ژژونوم ریت تخلیه معده را کاهش می‌دهد. بخشی از این پاسخها نتیجه آزاد شدن CCK از دودنوم و ژژونوم می‌باشد. CCK تخلیه معده را کاهش می‌دهد. علاوه بر آن حضور چربی در دودنوم و ژژونوم منجر به آزاد شدن هورمون دیگری به نام GIP می‌شود که به نوبه خود سبب کاهش تخلیه معده می‌شود.

CCK علاوه بر اثر هورمونی محرک نورونهای دودنوم نیز می‌باشد. تحریک این نورونها منجر به شروع رفلکسهای واگواگال شده و ریت تخلیه معده را کاهش می‌دهد.

۳- فشار اسمزی محتویات دوازدهه: حضور ترکیبات هیپراسموتیک در دودنوم و ژژونوم ریت تخلیه معده را آهسته می‌کند. این پاسخ با دخالت اعصاب و هورمونها است. ترکیبات هیپراسموتیک با آزاد نمودن یک هورمون ناشناخته میزان تخلیه را کاهش می‌دهند.

۴- پپتیدها و اسیدهای آمینه در دودنوم: پپتیدها و اسیدهای آمینه با آزاد نمودن گاسترین از سلولهای G واقع در آنتر معده و دوازدهه موجب افزایش انقباض آنتر و انقباض اسفنکتر پیلور می‌شوند. برآیند این اثر کاهش میزان تخلیه معده می‌باشد. آزاد شدن CCK و GIP در حضور پپتیدها و اسیدهای آمینه نیز افزایش می‌یابد و این هورمونها در کاهش تخلیه معده در پاسخ به اسیدهای آمینه نقش دارند (شکل ۱۳).

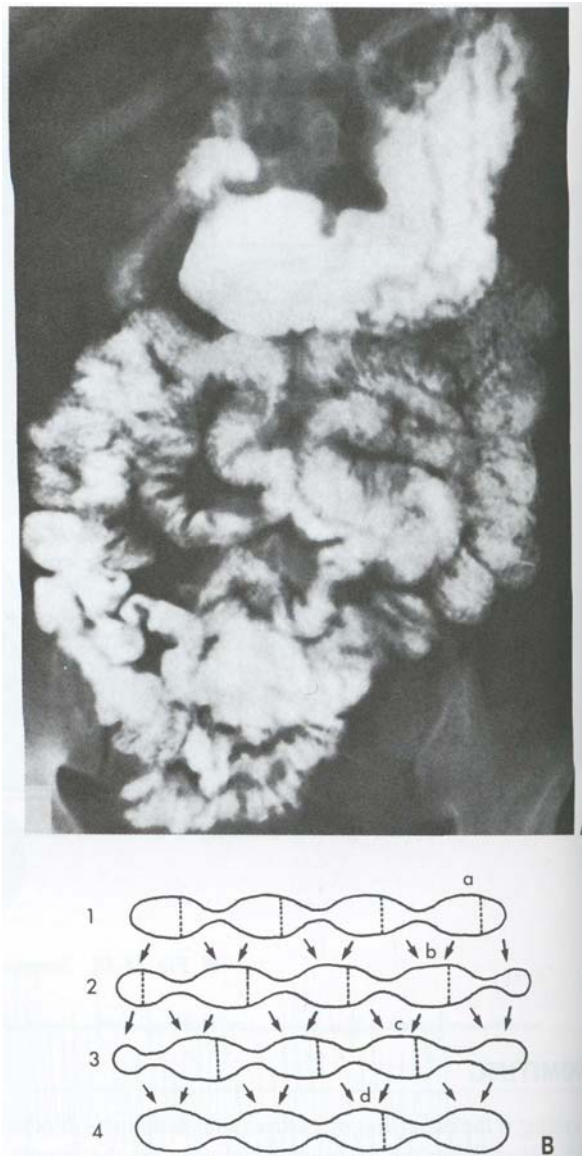


شکل ۱۳: اثر تحریکات دوازدهه روی عمل تخلیه معده

حرکت روده باریک

روده باریک سه چهارم مسیر گوارشی انسان را تشکیل می‌دهد. در انسان زنده ۲۸۵ سانتی‌متر و در مرده ۵ متر طول دارد. بین ۴ تا ۲ ساعت طول می‌کشد تا کیموس از ابتدا تا انتهای آنرا طی کند. قسمت کوچکی حدود ۵٪ از روده باریک را دودنوم تشکیل می‌دهد. این ناحیه مزانتر ندارد و از نظر بافت‌شناسی از بقیه قسمت‌های روده باریک قابل تشخیص است. باقی روده باریک به دو ناحیه ژژونوم و ایلئوم تقسیم می‌شود. ژژونوم ۴۰٪ طول روده باریک و مابقی را ایلئوم تشکیل می‌دهد. ناحیه دودنوم و ژژونوم روده باریک جایی است که قسمت اعظم اعمال هضمی و جذبی صورت می‌گیرد. حرکت روده باریک سبب اختلاط کیموس با ترشحات هضمی شده و آنرا در تماس با سطح جذبی میکروویلی‌ها قرار می‌دهد به علاوه سبب هدایت آن به سمت کولون نیز می‌شود. بیشترین نوع حرکت روده باریک، حرکت قطعه‌ای Segmentation می‌باشد (شکل ۱۴). حرکت قطعه‌ای با توجه به شکل دارای

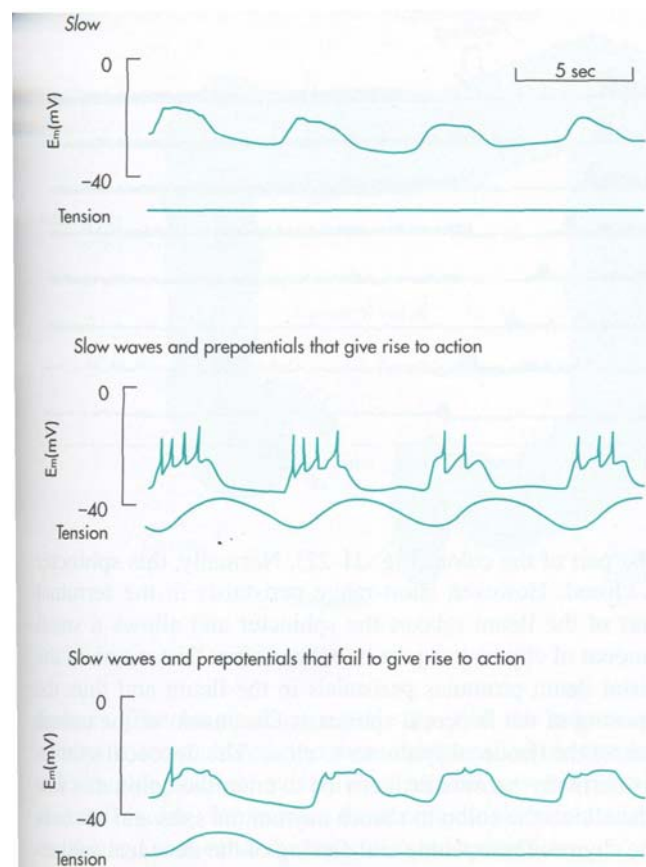
چنین ویژگیهایی است: مناطق منقبض نزدیک به هم لایه عضلات حلقوی. این انقباض روده را به قطعات کوچک نزدیک به هم تقسیم می‌کند. به هنگام انقباض ریتمیک جای انقباضات تغییر می‌کند. لذا در هر قطعه انقباض و ریلکس متناوباً روی می‌دهد. حرکات قطعه‌ای بصورت بسیار مؤثر کیموس را با ترشحات گوارشی مخلوط نموده و آنرا در تماس با سطح موکوزا قرار می‌دهد. حرکت دیگری که در روده باریک ایجاد می‌شود حرکت پرستالتیک است. اگر انقباضات سگمنت‌های نزدیک بهم از ابتدا به انتهای روده با یکدیگر هماهنگ بشوند حرکت پرستالتیک ایجاد می‌شود. این حرکت انقباض پیش‌رونده و متوالی قسمتهایی از عضله حلقوی می‌باشد. این حرکات در طول روده پیش‌رفته و جهت رو به جلو یا Orthograde دارند. حرکت پرستالتیک روده باریک تنها قسمت کوچکی از روده را به خود اختصاص می‌دهد. همانند قسمتهای دیگر دستگاه گوارش، در روده هم امواج آهسته تعیین کننده ریت انقباض می‌باشند. بطوریکه فرکانس امواج آهسته ۱۱ تا ۱۲ بار در دودنوم و ۸ تا ۹ بار در ایلیوم می‌باشد.



شکل ۱۴: چگونگی انقباضات قطعه‌ای در قسمتی از روده باریک

فعالیت الکتریکی عضله صاف روده باریک

امواج آهسته در طول روده باریک دارای فرکانس ۱۱ تا ۱۳ بار در دقیقه در دودنوم و ۸ تا ۹ بار در دقیقه در ایلئوم می‌باشد: امواج آهسته الزاماً همراه با پتانسیل‌های نیزه نمی‌باشند ممکن است پتانسیل‌های نیزه هم بوجود آیند (شکل ۱۵). زمانی که پتانسیل عمل ایجاد می‌شود با تولید انقباضات پر قدرت در عضله صاف موجب مخلوط شدن و جلو رفتن مواد در طول روده باریک می‌شوند. به علت محدود شدن پتانسیل‌های عمل در قطعات کوتاه روده باریک، آنها مسئول انقباض عضلات حلقوی در حرکت قطعه‌ای می‌باشند. ریتم الکتریکی پایه روده باریک کاملاً داخلی می‌باشد و از اعصاب خارجی مستقل است. از آنجائیکه فرکانس پتانسیل‌های عملی که منجر به انقباضات پر قدرت در روده می‌شوند بستگی به تحریک‌پذیری سلول‌های عضله صاف دارد از هورمون‌ها، اعصاب اتونوم و اعصاب داخلی تأثیرپذیر است. اعصاب پاراسمپاتیکی و سمپاتیکی نقش مدوله کننده روی فعالیت انقباضی دارند بطوریکه تحریک‌پذیری توسط پاراسمپاتیکی افزایش و بوسیله سمپاتیکی مهار می‌شود. هر دو جزء سیستم اتونوم از طریق شبکه داخلی اثرات خود را اعمال می‌کنند و نقش مهمی در رفلکس‌های روده دارند.



شکل ۱۵: فعالیت الکتریکی روده باریک

رفلکس‌های روده باریک

هر زمان که مقداری از کیموس وارد روده می‌شود روده به شکل مشخصی در پشت آن منقبض و در جلو ریلکس می‌گردد (شکل ۴). این پاسخ تحت عنوان قانون روده Law of intestine شناخته می‌شود که عامل هدایت Orthograde کیموس می‌باشد. رفلکس‌های روده در طول مشخصی از روده رخ می‌دهند و بستگی زیادی به عملکرد اعصاب داخلی و خارجی دارند. اتساع زیاد یک قطعه از روده سبب ریلکس عضله صاف بقیه روده می‌شود که آنرا Intestinointestinal Reflex می‌نامند. معده و انتهای ایلئوم در پیدایش رفلکسی به نام gastroileal Reflex دخیل هستند. در این رفلکس افزایش ترشحات و حرکت معده سبب

افزایش حرکت انتهای ایلئوم و هدایت مواد از اسفنکتر ایلئوسکال به سکوم می‌شود به علاوه اتساع ایلئوم با برانگیختن رفلکسهای نورونی و آزاد شدن پپتید YY ریت تخلیه معده را کم می‌کند.

کمپلکس مهاجرتی میوالکتریک (Migrating Myoelectric complex (MMC) رفتارهای حرکتی اشاره شده تماماً پس از صرف غذا ایجاد می‌شوند. ولی در شرایط بی‌غذایی یا بین غذایی حرکت روده باریک الگوی متفاوتی پیدا می‌کند. در الگوی بی‌غذایی (Fasting) فعالیت الکتریکی مؤثر و انقباض در زمانهای خاصی روی می‌دهند. شبیه چنین الگویی در معده هم در خلال Fasting ایجاد می‌شود. در این حرکت یکسری پتانسیلهای عمل از آنتر معده و قسمت‌های ابتدایی دوازدهه تولید شده و تا انتهای ایلئوم گسترش می‌یابند و منجر به بروز انقباضاتی با فواصل منظم می‌شوند. انقباضات ده دقیقه دوام داشته سپس از بین می‌روند. این حرکت تحت عنوان MMC نامیده می‌شود. در انسان این حرکت با فواصل ۷۵ تا ۹۰ دقیقه یک بار تکرار می‌شود. با ورود غذا به دهان این حرکت از بین می‌رود. شروع MMC در معده بوسیله ایمپالسهایی از واگ می‌باشد که منجر به رها شدن هورمون موتیلین می‌شود. در دوازدهه و روده باریک MMC نیز بوسیله موتیلین شروع می‌شود ولی به اعصاب خارجی بستگی ندارد. زمانیکه MMC به انتهای ایلئوم می‌رسد MMC جدیدی از معده شروع می‌شود. این حرکت معده و روده را تمیز کرده و محتویات را به طرف کولون پیش می‌برد از اینرو به آن نام housekeeper روده باریک هم داده‌اند. MMC همچنین از ورود باکتریهای کولون به ایلئوم جلوگیری می‌نماید. در شرایطی که MMC ایجاد نشود و یا ضعیف باشد رشد بی‌رویه باکتریها در ایلئوم مشاهده می‌شود. مواد آزاد شده از باکتریها ترشح آب و نمک را از سلولهای اپی‌تلیال افزایش داده و با افزایش حرکت ایلئوم منجر به بروز اسهال می‌شوند.

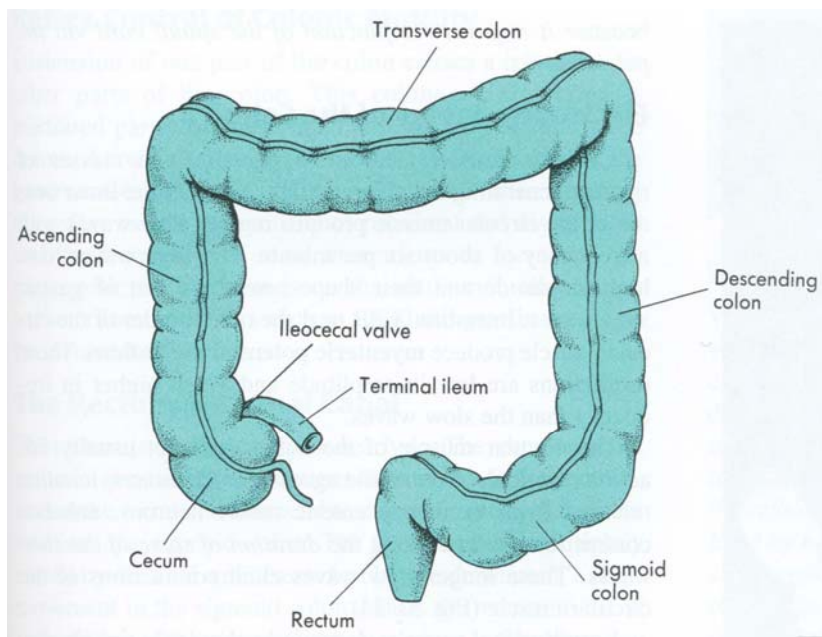
انسداد کاذب روده یک اختلال حرکتی است که با اتساع روده باریک و یا روده بزرگ مشخص می‌شود. در این نوع انسداد برخلاف انسداد حقیقی که پیچ خوردگی، چسبندگیها و یا تومورها از عوامل ایجاد آن می‌باشد علت آن اختلال در عمل عضلات صاف دستگاه گوارش و یا فیبرهای عصبی جدار روده می‌باشد.

انقباض موسکولاریس موكوزا

انقباض لایه موسکولاریس موكوزای روده باریک نامنظم بوده و بطور متوسط در هر دقیقه ۳ مرتبه صورت می‌گیرد. این انقباضات الگوی چین‌خوردگیهای موكوزا را تغییر می‌دهد، محتویات داخل لومن را مخلوط می‌نماید و امکان تماس بین سطح موكوزا و کیموس را فراهم می‌آورد. چین‌خوردگیهای روده باریک بخصوص در قسمت اولیه روده نامنظم منقبض می‌شوند که این خود در تخلیه لاکتئال مرکزی ویلی و افزایش جریان لنف روده نقش مهمی دارد.

اسفنکتر ایلئوسکال

این اسفنکتر که به دریچه ایلئوسکال نیز شناخته می‌شود انتهای ایلئوم را از سکوم که قسمت ابتدایی کولون است جدا می‌کند (شکل ۱۶). در شرایط معمول این اسفنکتر بسته است. حرکت پرستانتیک با دامنه کوتاه در انتهای ایلئوم موجب ریلکس اسفنکتر شده و میزان کمی کیموس وارد سکوم می‌شود. اسفنکتر ایلئوسکال اجازه ورود کیموس به کولون را در ریتی می‌دهد که حداکثر آب و نمک از آن جذب شود. اتساع انتهای ایلئوم با افزایش حرکت پرستانتیک ایلئوم در باز کردن اسفنکتر نقش دارد. برعکس اتساع سکوم سبب بسته ماندن اسفنکتر می‌شود. باز و بسته شدن اسفنکتر ایلئوسکال در اثر هماهنگی نورونهای شبکه داخلی صورت می‌گیرد. نقش اعصاب خارجی در کنترل اسفنکتر ایلئوسکال شبیه رفلکس گاسترو ایلئال می‌باشد.



شکل ۱۶: وضعیت آناتومیک کولون

حرکت کولون

کولون روزانه ۵۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی لیتر کیموس از ایلئوم دریافت می نماید. بیشتر آب و نمک آن جذب می شود و مدفوعی در حدود ۵۰ تا ۱۰۰ میلی لیتر تشکیل می شود. در اثر حرکات کولون کیموس نیمه جامد تشکیل می شود. بصورت طبیعی پیشروی محتویات کولون آهسته بوده و ۵۰ تا ۱۰۰ سانتی متر در ساعت است.

ساختمان و عصب گیری کولون

تقسیمات اساسی کولون یا روده بزرگ عبارت است از سکوم، کولون صعودی، کولون ترانسورس، کولون نزولی، کولون سیگموئید، رکتوم و کانال آنال (شکل ۱۶).

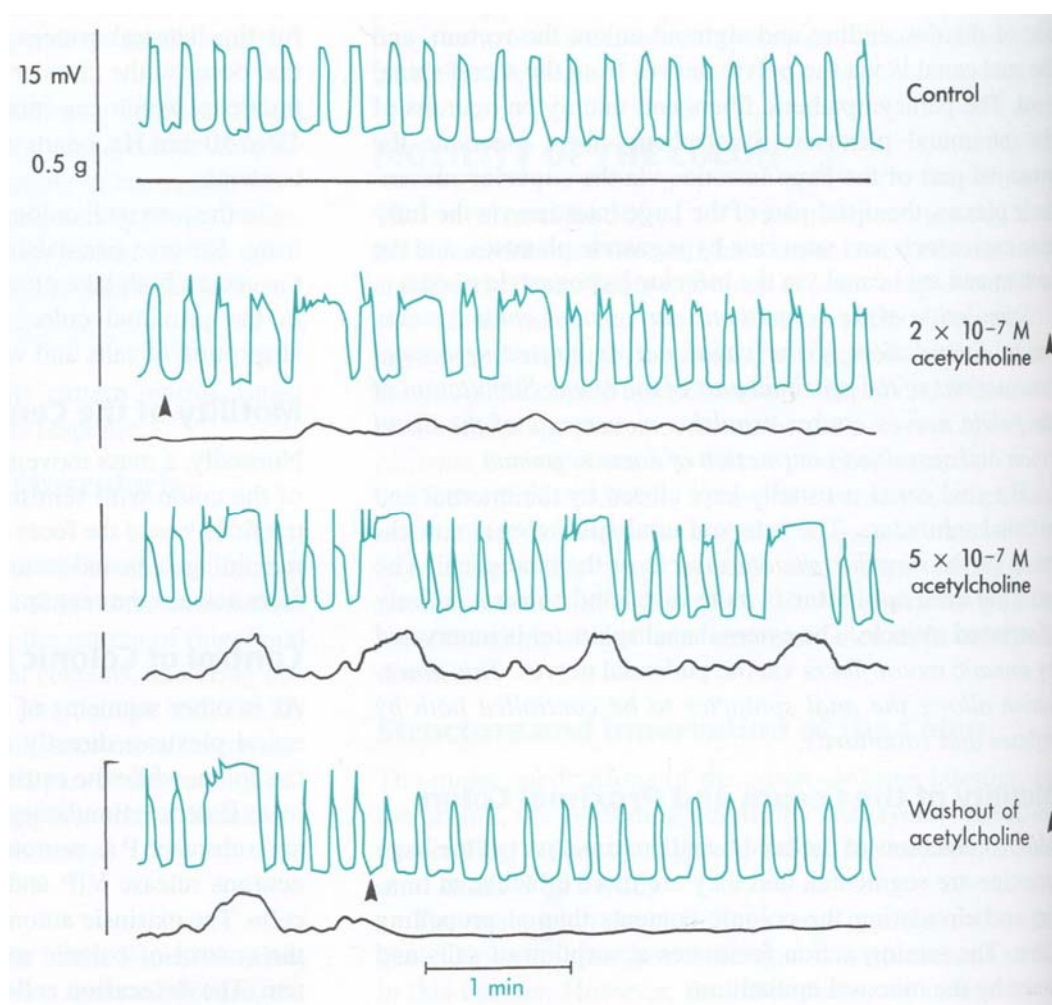
ساختمان دیواره روده بزرگ از همان ساختمان عمومی مسیر گوارشی تبعیت می کند. کولون اختصاصات متمایزی دارد از آن جمله لایه عضلات طولی روده بزرگ از سه بند نازک به نام تیناکولی تشکیل شده است. لایه عضلات طولی در ناحیه رکتوم و کانال آنال ضخیم تر می باشد. عصب گیری پاراسمپاتیکی سکوم، کولون صعودی و ترانسورس از شاخه های عصب واگ می باشد و کولون نزولی، سیگموئید، رکتوم و کانال آنال از طریق اعصاب Pelvic منشعب از عصب ساکرال عصب گیری می شوند. فیبرهای پاراسمپاتیکی اساساً با نورونهای شبکه داخلی سیناپس دارد. فیبرهای سمپاتیکی قسمت های اولیه روده بزرگ از طریق شبکه سوپریور مزانتریک و قسمتهای انتهایی روده بزرگ از طریق شبکه های اینفریور و سوپریور هایپوگاستریک و رکتوم و کانال آنال از طریق شبکه اینفریور هیپوگاستریک عصب گیری می شوند. تحریک اعصاب سمپاتیکی حرکات کولون را متوقف می سازد ولی تحریک عصب واگ موجب انقباض قسمت های اولیه کولون می شود. تحریک اعصاب Pelvic سبب افزایش حرکات دفعی قسمت های انتهایی کولون می شود بعلاوه موجب حفظ انقباض در برخی از قطعات می شود.

کانال آنال از دو اسفنکتر تشکیل شده است شامل اسفنکتر داخلی و خارجی. اسفنکتر داخلی در واقع عضله صاف حلقوی ضخیم شده کانال می باشد و اسفنکتر خارجی که با فاصله از آن قرار دارد اختصاصاً از عضله مخطط تشکیل شده است. اسفنکتر خارجی آنال از فیبرهای حرکتی سوماتیک از طریق اعصاب Pudental عصب دهی می شود. این طریق عصب گیری به اسفنکتر آنال توانایی کنترل ارادی و رفلکسی عمل دفع را می دهد.

الکتروفیزیولوژی کولون

عضله حلقوی - کولون دارای دو دسته سلولهای مولد ریتم می‌باشد. سلولهای بینابینی در نزدیکی مرز داخلی عضله حلقوی که تولید امواج آهسته منظم با فرکانس ۶ بار در دقیقه می‌نماید. امواج آهسته دارای آمپلیتودی بلندی بوده و شبیه امواج آهسته در معده می‌باشد. سلولهای بینابینی موجود در نزدیکی مرز خارجی عضله حلقوی که تولید پتانسیلهای نوسانی میانتریک می‌کند. این نوسانات آمپلیتود کوتاه و فرکانسی بیشتر از امواج آهسته دارد. عضله حلقوی کولون ایجاد پتانسیل عمل نمی‌کند. آگونیست‌های انقباضی مانند استیل‌کولین که از نورونهای حرکتی تحریکی اعصاب انتریک آزاد می‌شود موجب افزایش انقباضات می‌گردد (شکل ۱۷).

عضله طولی - عضلات طولی کولون دارای پتانسیلهای نوسانی میانتریک می‌باشند. برخلاف عضله صاف حلقوی، سلولهای عضله طولی پتانسیلهای عملی تولید می‌کند که گه‌گاه روی پتانسیلهای نوسانی قرار می‌گیرد. پتانسیلهای عمل موجب انقباض عضله طولی می‌شود. آگونیست‌های انقباضی موجب افزایش فرکانسهای پتانسیل عمل می‌شود.



شکل ۱۷: الکتروفیزیولوژی و انقباض کولون (خطوط بالا نشان‌دهنده پتانسیل عمل غشاء و خطوط پایین پاسخهای انقباضی می‌باشد)

حرکات سکوم و قسمت‌های ابتدایی کولون

قسمت اعظم حرکت سکوم و قسمت‌های اولیه کولون قطعه‌ای است. این حرکت در مخلوط کردن محتویات کولون بسیار مؤثر است. حرکت مخلوط کننده جذب نمکها و آب را از اپی‌تلیوم موکوزا تسهیل می‌کند. انقباضات موضعی قطعه‌ای، کولون را به قطعات بیضی شکل مجاور یکدیگر تقسیم می‌کند و Haustra یا کیسه را تشکیل می‌دهد. از همین روی به انقباضات قطعه‌ای روده بزرگ انقباضات کیسه‌ای هم می‌گویند. این انقباضات در ۳۰ ثانیه به حداکثر رسیده و سپس بمدت یک دقیقه محو می‌شود. پس از مدت کوتاهی انقباضات جدیدی در نواحی نزدیک به انقباض قبلی ایجاد می‌شود. بدین ترتیب مواد در کولون زیر و رو شده و در اثر تماس تدریجی آن با سطح موکوزال آب و نمک آن جذب می‌شود.

مهمترین تفاوت حرکت کیسه‌ای با حرکت قطعه‌ای روده باریک نظم این انقباضات و اختصاص طول زیادی از روده بزرگ در یک زمان به این انقباض می‌باشد.

انقباضات کیسه‌ای، فشار لومینال را به‌طور موضعی بین ۱۰ تا ۵۰ میلی‌متر جیوه افزایش می‌دهد که نتیجه آن مخلوط شدن محتویات لومن می‌باشد. در قسمت ابتدای کولون، الگوی حرکتی غالب antipropulsive می‌باشد که نوعی حرکت پریستالتیک معکوس و قطعه‌ای به طرف سکوم می‌باشد. نتیجه آن تجمع کیموس در قسمت ابتدایی کولون و تسهیل جذب آب و نمک می‌باشد. در قسمت مرکزی و قسمت‌های انتهایی کولون نوع حرکت، توده‌ای یا Mass Movement می‌باشد که سبب پر شدن این نواحی از مدفوع نیمه جامد می‌شود. انقباضات کیسه‌ای کولون سبب خمیری شدن مدفوع و تسهیل بازجذب آب و نمک باقیمانده می‌شود حرکت توده‌ای مدفوع را به طرف رکتوم می‌راند.

کنترل حرکات کولون

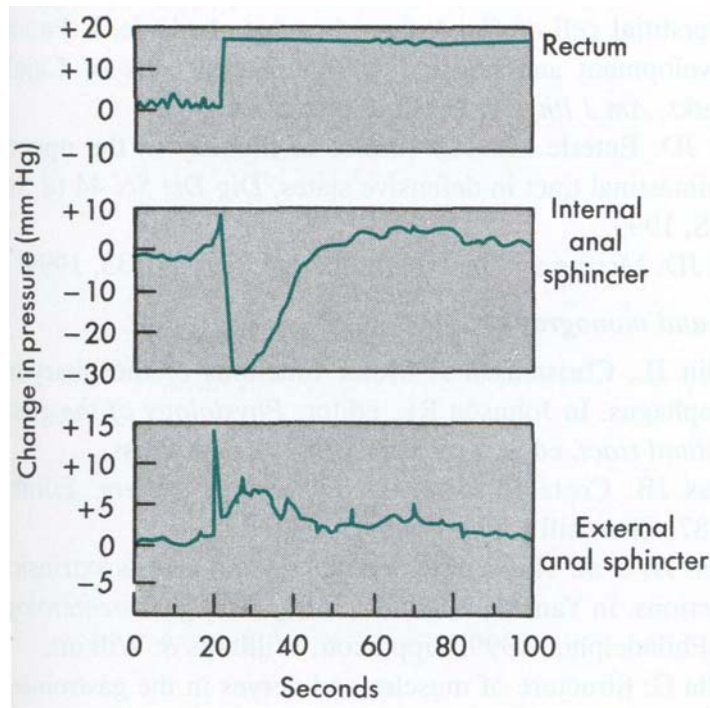
مانند سایر قسمت‌های مسیر گوارشی کنترل مستقیم انقباضات کولون به عهده شبکه داخلی می‌باشد و اعصاب خارجی با اثر روی اعصاب داخلی نقش تعدیل‌کنندگی دارند. که البته در رفلکس دفع یا defecation استثناء است زیرا در این رفلکس نقش اعصاب Pelvic حائز اهمیت است. موتور نورونهای تحریکی شبکه داخلی دارای نوروترانسمیترهای استیل‌کولین و ماده P و نورونهای مهاری VIP و NO آزاد می‌کنند که روی سلولهای عضله صاف اثر می‌گذارد.

رفلکسهای کولون

اتساع قسمتی از کولون سبب ریلکس سایر قسمت‌های کولون می‌شود که تحت عنوان Colonoctonic Reflex نامیده می‌شود. بخشی از این رفلکس بعهده فیبرهای سمپاتیکی کولون می‌باشد. رفلکس دیگر gastrocolic Reflex می‌باشد در این رفلکس بعد از ورود غذا به معده حرکت از قسمت‌هایی ابتدایی تا انتهایی کولون پیش می‌رود بعلاوه فرکانس حرکات توده‌ای نیز افزایش می‌یابد. رفلکس گاستروکولیک بستگی به عصب‌گیری اتونومیک کولون دارد. ولی از دخالت هورمون‌هایی مانند CCK و گاسترین نیز نام برده‌اند.

رکتوم و کانال آنال

رکتوم معمولاً خالی و یا تقریباً خالی است. رکتوم به هنگام انقباضات قطعه‌ای فعالتر از زمان انقباض در کولون سیگموئید است. لذا موجب پس‌زدن محتویات رکتوم به طرف کولون سیگموئید می‌شود از طرفی اسفنکترهای کانال آنال نیز بسته می‌مانند. درست قبل از عمل دفع حرکت توده‌ای در کولون سیگموئید سبب پر شدن رکتوم شده که این خود منجر به ریلکس اسفنکتر داخلی آنال و انقباض رفلکسی اسفنکتر خارجی آنال می‌شود (شکل ۱۸) در نتیجه منجر به عمل دفع می‌شود. در افرادی که نقص اعصاب حرکتی اسفنکتر خارجی وجود دارد هر زمان که رکتوم پر شود عمل دفع بصورت غیرارادی انجام می‌گیرد. واکنش‌های رفلکسی اسفنکتر در زمان اتساع رکتوم گذرا می‌باشد و اگر عمل دفع به تأخیر بیفتد اسفنکترها تون طبیعی خود را بدست آورده و تمایل به دفع موقتاً از بین می‌رود.



شکل ۱۸: پاسخهای اسفنکتر خارجی و داخلی کانال آنال به هنگام اتساع رکتوم

عمل دفع Defecation

عمل دفع رفتار پیچیده‌ای است که درگیر یکسری اعمال ارادی و رفلکسی است. مرکز عمل دفع در نخاع می‌باشد ولی تحت تأثیر مراکز بالاتر قرار می‌گیرد. مسیرهای وایبران کولینرژیک پاراسمپاتیک اعصاب Pelvic اهمیت ویژه‌ای دارند. اعصاب سمپاتیک نقش مهمی ندارند. در زمان مناسب، با ریلکس ارادی اسفنکتر خارجی عمل دفع انجام می‌شود. انقباضات نواحی کولون نزولی و سیگموئید بخشی از رفلکس دفع می‌باشد. اعمال ارادی در عمل دفع حائز اهمیت است در زمان دفع اسفنکتر خارجی آنال بصورت ارادی ریلکس می‌شود، فشار داخل شکم افزایش می‌یابد تا به خروج مواد زائد کمک کند. تنفس عمیق با پائین کشیدن دیافراگم به عمل تخلیه کمک می‌کند. گлот بسته می‌شود، انقباض عضلات تنفسی و پر شدن ریه‌ها فشار داخل قفسه سینه و شکم را افزایش می‌دهد. فشار شکم گاه تا ۲۰۰ سانتی‌متر آب افزایش می‌یابد. این افزایش فشار با نیرویی که به مواد زائد وارد می‌سازد آنرا به طرف اسفنکترهای شل شده می‌راند. عضلات کف لگن نیز ریلکس می‌شوند این عمل به قائم بودن رکتوم کمک و از پرولاپس رکتال پیشگیری می‌نماید.

فصل سوم

ترشح سیستم گوارش

ترشح بزاق

ترشح معده

ترشح روده باریک

ترشح پانکراس

ترشح صفرا

مفهوم کلیدی Key concepts

۱- کار اصلی دستگاه گوارش هضم و جذب مواد است

۲- با همکاری بزاق غذا بلعیده می‌شود، کربوهیدرات هضم می‌شود و ایمونوگلوبولینها به جنگ مواد پاتوژن می‌روند

۳- ترشحات بزاقی اساساً با سیستم اعصاب اتونوم کنترل می‌شوند. اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک عروق خونی مسئول غدد را عصبدهی می‌نمایند. اعصاب پاراسمپاتیک میزان جریان بزاق را به صورت معنی‌داری افزایش می‌دهد، ولی اعصاب سمپاتیک بسیار کم جریان بزاق را افزایش می‌دهد

۴- معده به نحوی کیموس را آماده می‌کند که جهت هضم در روده آمادگی داشته باشد

۵- موکوزای معده حاوی سلولهای موکوسی سطحی است که موکوس و یونهای بیکربنات ترشح می‌کنند و معده را از اسید معده حفظ می‌نمایند

۶- سلولهای پاریتال اسیدکلریدریک و فاکتور داخلی ترشح می‌کند و سلولهای Chief مترشح پپسینوژن هستند

۷- گاسترین نقش مهمی در تحریک ترشح اسید دارد

۸- اسیددیده شیره معدی سدی را در برابر میکرواورگانسیم‌های سیستم گوارشی ایجاد می‌نماید

۹- ترشحات معدی زیر پوشش کنترل دو سیستم عصبی و هورمونی بوده و از سه مرحله تشکیل می‌شود: مغزی (Cephalic)، معدی (gastric) و روده‌ای (intestinal)

۱۰- پپتید مهاری معده GIP که توسط سلولهای اندوکرینی روده باریک ترشح می‌شود، مهار کننده قوی ترشح اسید و محرک آزادسازی انسولین می‌باشد

۱۱- ترشحات پانکراس ضمن خنثی کردن اسیددیده کیموس حاوی آنزیمهایی است که در هضم کربوهیدراتها چربیها و پروتئینها مشارکت می‌نمایند

۱۲- سکرترین ترشحات بیکربناتی پانکراس را تحریک و اسیددیده کیموس را خنثی می‌کند

۱۳- CCK ترشحات آنزیمی پانکراس را تحریک می‌کند

۱۴- ترشحات پانکراس تحت نفوذ کنترل هورمونی و عصبی می‌باشد و شامل سه فاز کنترلی gastric, Cephalic و intestinal می‌باشد

۱۵- نمکهای صفراوی نقش مهمی در جذب چربیها دارند

۱۶- کربوهیدراتها پس از هضم و تبدیل شدن به مونوساکارید بوسیله سلولهای انتروسیست برداشته می‌شوند.

۱۷- لیپید جذب شده به انتروسیست پس از بسته‌بندی بصورت شیلومیکرون به لنف ترشح می‌شود

۱۸- پروتئینهای هضم شده به فرم اسیدهای آمینه، دی‌پپتید و تری‌پپتید پس از برداشته شدن توسط انتروسیته‌ها به خون انتقال می‌یابند

۱۹- دستگاه گوارش ویتامینهای محلول در آب و یونها را با مکانیسم‌های متفاوتی جذب می‌کند

۲۰- پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم در جذب کلسیم نقش دارند

۲۱- آهن heme و none heme با مکانیسم‌های متفاوتی در روده باریک جذب می‌شوند

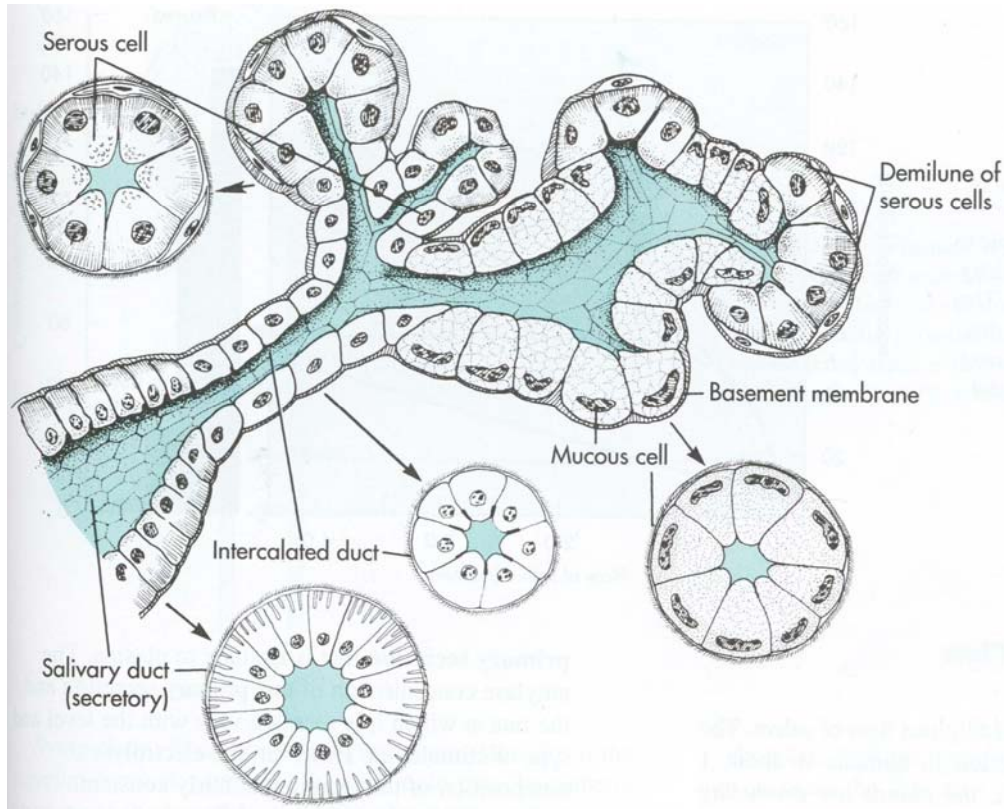
۲۲- بیشتر آب و نمک موجود در دستگاه گوارش اعم از اینکه جز رژیم غذایی بوده یا بوسیله خود دستگاه گوارش ترشح شده باشد در روده باریک جذب می‌شوند

بزاق Saliva

ترشح ناحیه دهان بزاق می‌باشد. بزاق در تسهیل هضم و جذب مواد غذایی دخالت دارد سیستم لوله‌ای شکل غدد بزاقی در مدیفیه کردن ترشحات دخالت دارد. علاوه بر غدد اصلی مترشحه بزاق غدد کوچکتری نیز در نواحی مخاط به نامهای Palatine، Labial، buccal، Lingual و Sublingual gland وجود دارد. خون‌رسانی به غدد بزاقی زیاد بوده و از اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک عصب دریافت می‌کنند.

ساختمان غدد بزاقی - در انسان سه جفت غده بزاقی اصلی به نامهای پاروتید، تحت فکی و زیر زبانی وجود دارد در انسان غدد پاروتید با ترشح سرروز بزرگترین غدد بزاقی هستند. در ترشحات آبکی این غدد موسین وجود ندارد. غدد تحت فکی و زیر زبانی غدد مختلطی هستند با ترشحات موکوسی و سرروزی که دارای مقدار زیادی محتویات موسین می‌باشد. ساختمان میکروسکپی غدد مختلط بزاقی در شکل ۱۹ نشان داده شده است. واحد اساسی غدد بزاقی شامل duct, intercalated duct, acinus striated و excretory duct یا collecting duct می‌باشد. Acini کوراست و از سلولهای پیرامیدی تشکیل شده است در اطراف سلولهای پیرامید سلولهای Myoepithelial قرار دارد سلولهای آسینی یک دست (Homogen) نبوده و از سلولهای سرروزی و موکوسی تشکیل شده است. سلولهای سرروزی واقع در آسینی‌ها دارای گرانولهای زایموژن حاوی آمیلاز و احتمالاً سایر پروتئینهای بزاق نیز می‌باشد. سلولهای موکوسی آسینی مسئول ترشح موسین به بزاق می‌باشد. موسین از گلیکوپروتئینی‌هایی با وزنهای مولکولی متفاوتی تشکیل شده است آنها در این سلولها بسته‌بندی شده و سپس به گرانولهای زایموژن وارد شوند. گرانولهای زایموژن در دستگاه گلژی مدیفیه شده، بالغ می‌شوند، افزایش دانسیته یافته و سپس با روش اگزوسیتوز به لومن آسینی آزاد می‌گردند. Intercalated duct مایع آسینی را جمع‌آوری نموده و به مجاری بزرگتر مانند Striated duct وارد می‌نمایند که آنهم خود به excretory duct تخلیه می‌گردد. یک مجرای بزرگ واحد ترشحات هر غده را به دهان وارد می‌کند.

تولید بزاق در غدد بزاقی ابتدا از آسینی‌ها تحت عنوان بزاق اولیه شروع شده و سپس در طول مجاری تحت تأثیر سلولها مدیفیه می‌شوند و بزاق ثانویه را تولید می‌کنند.



شکل ۱۹: ساختمان غده تحت فکی

متابولیسم و جریان خون غدد بزاقی

غدد بزاقی جریان حیرت‌آوری دارند. حداکثر میزان تولید بزاق در انسان 1 ml/min/g غدد می‌باشد. غدد بزاقی دارای متابولیسم بالا و جریان خون زیادی هستند. در زمان حداکثر ترشح بزاق میزان جریان خون آن ۱۰ برابر میزان خون عضله اسکلتی به همان مقدار و در حال انقباض می‌باشد. تحریکات اعصاب پاراسمپاتیک با اتساع عروق سبب افزایش جریان خون غدد بزاقی می‌شود. *Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)* و استیل‌کولین مترشحه از انتهای اعصاب پاراسمپاتیک غدد بزاقی در اتساع عروق در خلال ترشح نقش دارند.

ترشح بزاق

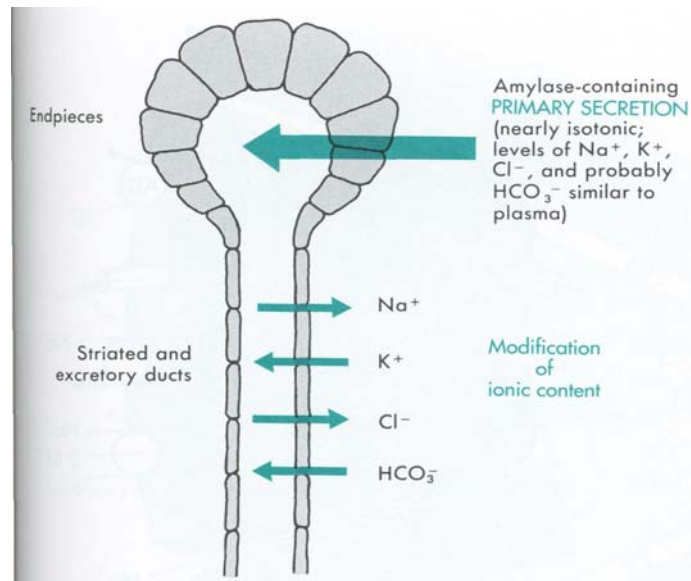
ترشحات یونی بزاق

ترشحات بزاق هیپوتونیک است غلظت سدیم و کلر بزاق از پلاسما کمتر است. هنگام افزایش جریان ترشح بزاق میزان تونیسیتۀ آن تا ۷۰٪ پلاسما افزایش می‌یابد. *PH* آن در شرایط معمول کمی اسیدی است ولی در خلال ترشح فعال *PH* قلیایی شده و به حدود ۸ می‌رسد. افزایش *PH* بزاق بخشی ناشی از افزایش غلظت بیکربنات با افزایش ریت ترشح می‌باشد. حتی در ریت ترشحاتی پائین میزان بیکربنات بزاق از پلاسما بیشتر است. غلظت پتاسیم بزاق نیز از میزان پلاسمایی آن بیشتر است. در ریت ترشح پائین سطح پتاسیم بزاق بیشتر از میزان پلاسمایی آن است.

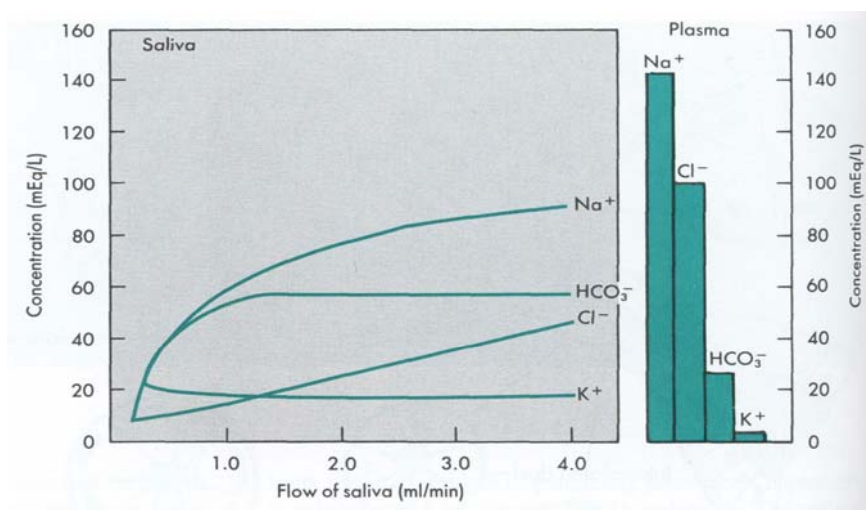
ترشح آب و الکترولیت

شکل ۲۰ مدل ترشحات بزاق را نشان می‌دهد. ۱- آسینی‌ها به همراه مجاری *intercalated* ترشح بزاق اولیه را که ایزوتونیک است به عهده دارند. غلظت و میزان ترشح آمیلاز علیرغم ثابت بودن غلظت الکترولیتها با میزان و نوع ترشحات تفاوت می‌یابد. سطوح Na^+ ، K^+ ، HCO_3^- و Cl^- به میزان پلاسمایی بسیار نزدیک هستند.

۲- مجاری غدد با تغییراتی که روی ترشحات اولیه انجام می‌دهند یعنی با خروج Na^+ و Cl^- و اضافه کردن K^+ و HCO_3^- به بزاق، تولید ترشح ثانویه را می‌نمایند که هیپوتونیک می‌باشد. مجاری تنها توانایی تغییرات ترشحات اولیه را دارند و چیزی به حجم بزاق نمی‌افزایند. در صورت افزایش ریت ترشح بزاق تونسیسته آن در مجاری به ایزوتونیک نزدیک می‌شود (شکل ۲۱). همزمان با تحریک غدد، گرانولهای زایموژن به غشاء پلاسمایی فیوز کرده و محتویات خود را به لومن مجاری وارد می‌کنند.



شکل ۲۰: شکل شماتیک دو مدل ترشحات بزاق

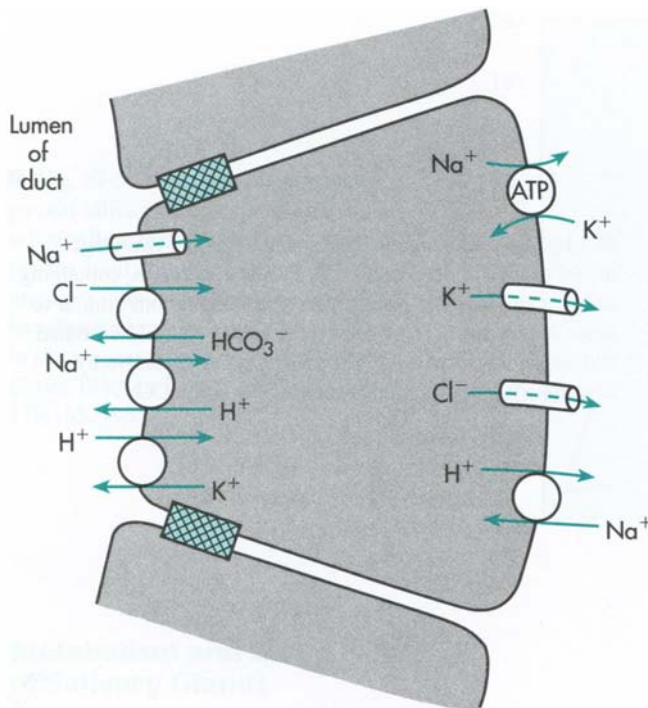


شکل ۲۱: مقایسه ترکیبات بزاق با پلاسما

مکانیسم‌های یونی ترشح بزاق

انتقال یونی در سلولهای آسینی

شکل ۲۲ تصویر ساده‌ای را از مکانیسم‌های ترشح یونی سلولهای سرروزی آسینی‌ها نشان می‌دهد. در غشاء پایه basolateral membrane سلول داری $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ و هم‌انتقالی برای یونهای Na^+ ، K^+ و 2Cl^- می‌باشد. فعالیت پمپ با خروج سدیم، داخل را برای ورود مجدد سدیم آماده می‌نماید. لذا ورود سدیم در جهت گرادیان غلظتی موجب ورود پتاسیم و دو کلر بصورت همزمان می‌شود. در غشاء apical یون Cl^- و HCO_3^- از طریق electrogenic anion channel وارد مایع لومینال می‌شوند. ترشح مایعات سلولهای آسینی در پاسخ به افزایش کلسیم داخل سلول به میزان زیادی افزایش می‌یابد.

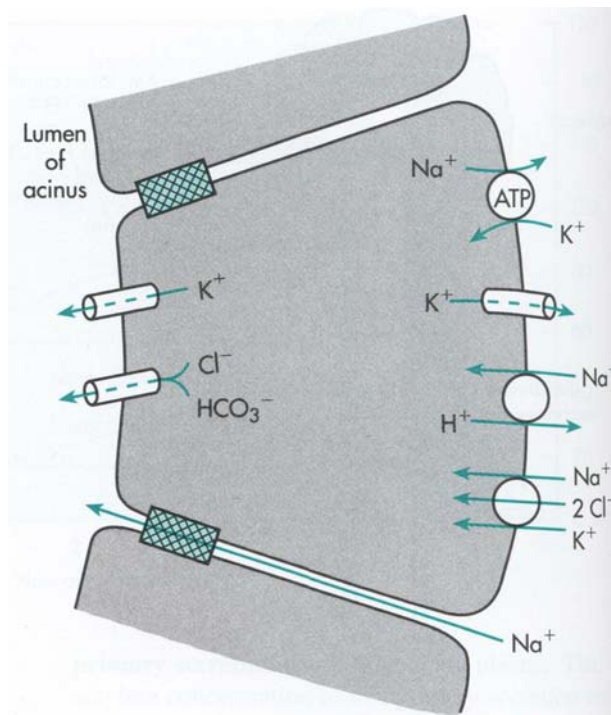


شکل ۲۲: پروسه انتقال یونی از سلولهای آسینی

انتقال یونی در سلولهای مجاری

شکل ۲۳ مدل ساده‌ای را از انتقال یونهای سلولهای مجاری نشان می‌دهد. در غشاء پایه سلولهای اپی‌تلیال پمپ سدیم - پتاسیم قرار دارد که موجب حفظ پتانسیل الکتریکی شیمیایی می‌شود که روی انتقال سایر یونها تأثیرگذار است. در غشاء apical انتقالهای موازی با یکدیگر یونهای $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ، $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ ، $\text{K}^+ - \text{H}^+$ بصورت exchange موجب بازجذب Cl^- و Na^+ از مایع لومینال و ترشح K^+ و HCO_3^- به لومن می‌شود. نفوذناپذیری سلولهای مجاری به آب از بازجذب آب توسط نیروی اسمزی ناشی از جذب سدیم ممانعت می‌نماید.

در افرادی که عملکرد غدد بزاقی دچار نقصان می‌باشد Xerostomia یا (دهان خشک)، شیوع می‌یابد. این اختلال همراه با تخریب دندانها و عفونت نواحی مخاطی است. زیرا بزاق حاوی ایمونوگلوبولین می‌باشد که مستقیماً علیه میکروارگانیزمهای دهان فعالیت می‌نماید. همچنین در بزاق لیزوزیم وجود دارد که سبب هیدرولیز غشا باکتریها می‌شود.



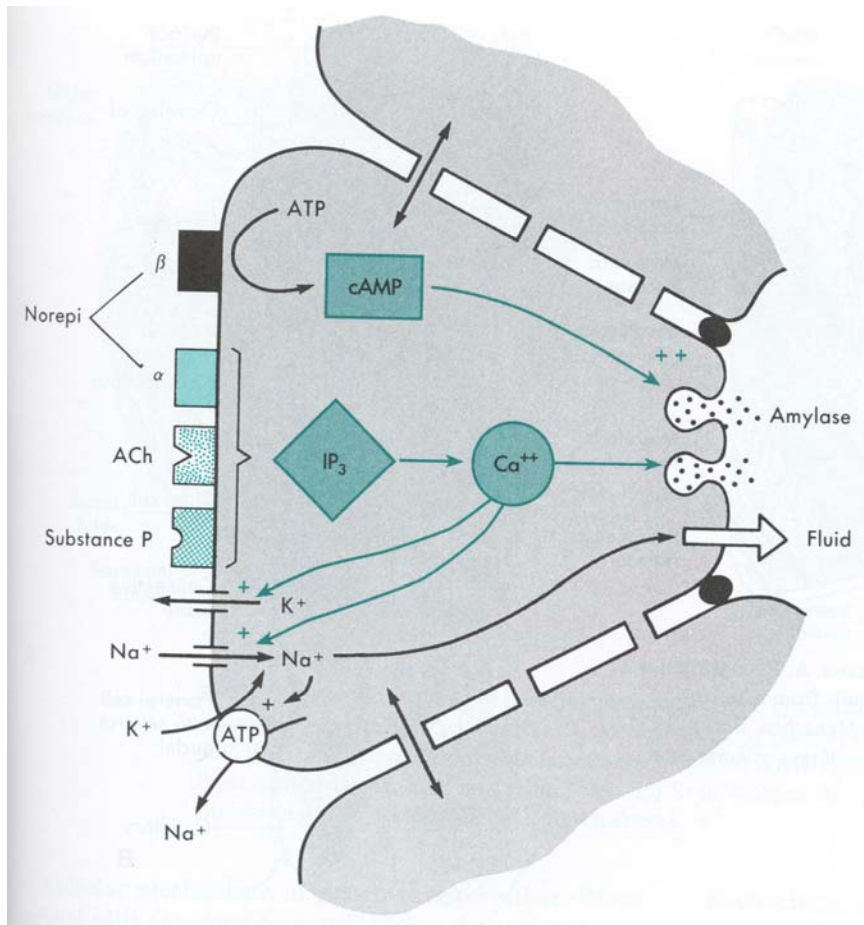
شکل ۲۳: پروسه انتقال یونی از سلولهای مجاری غدد بزاقی

کنترل عصبی ترشحات بزاق

برخلاف کنترل ترشحات سایر قسمت‌های مسیر گوارشی که توسط هورمون‌ها کنترل می‌شوند، اعصاب پاراسمپاتیک مهمترین نقش کنترل کننده غدد بزاقی را دارند. تحریک سمپاتیک یا پاراسمپاتیک سبب تحریک ترشح بزاق می‌شود ولی اثرات اعصاب پاراسمپاتیک قوی‌تر و طولانی‌تر است. قطع اعصاب سمپاتیک مانع عمل غدد بزاقی نمی‌شود ولی قطع اعصاب پاراسمپاتیک به ترشح بزاق صدمه زده و موجب آتروفی غدد بزاقی می‌شود. فیبرهای سمپاتیکی غدد بزاقی از گانگلیون Superior cervical منشاء می‌گیرد و فیبرهای پیش‌سیناپسی پاراسمپاتیک از شاخه‌های اعصاب VII و IX مغزی منشعب می‌شوند. این فیبرها با نورونهای پس‌گانگلیونی واقع در گانگلیولاهای غدد بزاقی تشکیل سیناپس می‌دهند. تحریکات پاراسمپاتیکی موجب افزایش ساخت و ترشح آمیلاز و موسین، افزایش فعالیت‌های انتقالی از سلولهای مجاری، افزایش جریان خون غدد و افزایش متابولیسم غدد و رشد آنها می‌شود. افزایش ترشحات بزاق که در نتیجه تحریک اعصاب سمپاتیک است گذرا می‌باشد. تحریک سمپاتیک سبب انقباض عروق و در نتیجه کاهش جریان خون غدد بزاقی می‌شود.

تحریکات سمپاتیک و پاراسمپاتیک هر دو با انقباض سلولهای میوایی تلیال اطراف آسینی موجب تخلیه محتویات آسینی به مجاری و افزایش جریان بزاق می‌شوند.

استیل کولین، نوراپی نفرین، ماده P و VIP که از ترمینالهای عصبی خاصی به غدد بزاقی آزاد می‌شوند هر کدام سبب افزایش ترشح آمیلاز بزاقی و میزان جریان بزاق می‌شوند. شکل ۲۴ نشان دهنده مکانیسم عمل هر یک از این مواد را نشان می‌دهد. استیل کولین، ماده P و نوراپی نفرین از طریق گیرنده α با افزایش غلظت کلسیم داخلی سلولهای آسینی عمل خود را به انجام می‌رسانند و VIP و نوراپی نفرین از طریق گیرنده β با افزایش غلظت cAMP اعمال خود را انجام می‌دهند. در هر صورت ترکیباتی که افزایش cAMP داخل سلول را در پی دارند ترشحات غنی از آمیلاز را موجب می‌شوند و ترکیبات افزایش دهنده Ca^{++} داخل سلول ترشحاتی را با حجم بالا و آمیلاز پائین بوجود می‌آورند.



شکل ۲۴: مکانیسمهای نورونی کنترل ترشح بزاق

ترشحات معده

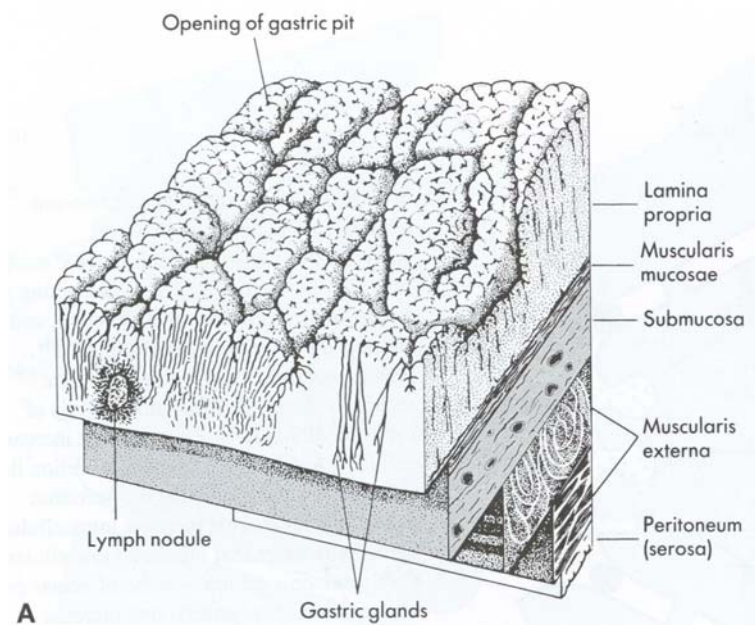
اساسی‌ترین ترشحات معده اسیدکلریدریک (HCl)، پپسین، فاکتور داخلی، موکوس و بی‌کربنات است. HCl بیشتر میکروآرگانوسمهای خورده شده را می‌کشد. به علاوه موجب تولید پپسین فعال از پپسینوزن غیرفعال می‌شود. در مجموع HCl محیطی را ایجاد می‌نماید که با PH پائین برای عملکرد پپسین جهت هضم پروتئینها و پپتیدها لازم است. فاکتور داخلی گلیکوپروتئینی است که به ویتامین B12 باند می‌شود و اجازه می‌دهد تا این ویتامین در ایلئوم جذب شود. هورمون گاسترین مترشحه از سلولهای G در آنتر معده ترشح HCl و پپسینوزن را افزایش می‌دهد و ترشحات موکوسی و بی‌کربناتی معده را از صدمات مکانیکی و شیمیایی حفظ می‌کنند.

ساختمان موکوزای معده

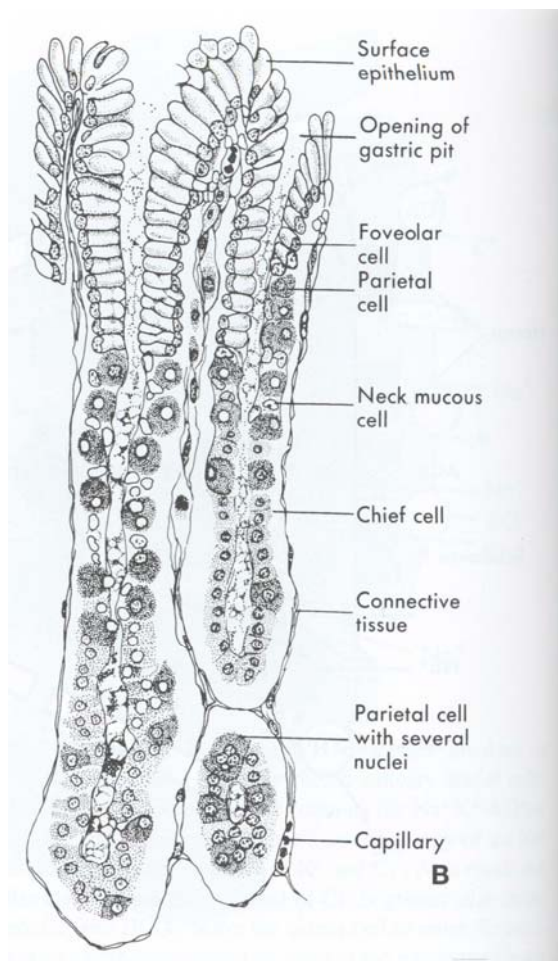
سطح موکوزای معده از سلولهای اپی‌تلیال استوانه‌ای شکلی تشکیل شده است که به منظور محافظت اپی‌تلیوم از صدمات مکانیکی و اسید معده موکوس و مایعات قلیایی ترشح می‌کنند (شکل ۲۵). سطح موکوزای معده متشکل از داربستی به نام gastric pit می‌باشد. در واقع هر Pit خود عبارت از یک مجرای بازی است که غدد معده به آن تخلیه می‌شوند. تعداد gastric pit بسیار زیاد بوده و به عنوان کسری از مساحت موکوزای معده به حساب می‌آید. موکوزای معده براساس ساختمانهای غددی به سه ناحیه تقسیم می‌شود. منطقه غدد کوچک کاردیا که درست زیر اسفنکتر تحتانی مری قرار دارد. این ناحیه دارای

سلولهای مترشح موکوس می‌باشد. بقیه موکوزای معده به دو ناحیه تقسیم می‌شود ناحیه غدد Oxyntic واقع در فوندوس و بدنه و ناحیه غدد پیلوری قرار گرفته در ناحیه پیلور (شکل ۲۶).

در غدد Oxyntic سلولها و ترشحات متنوعی وجود دارد مانند سلولهای موکوسی ناحیه گردن که موکوس ترشح می‌کنند، سلولهای پاریتال یا Oxyntic که Hcl و فاکتور داخلی ترشح می‌کنند، سلولهای Chief یا Peptic که پپسینوژن ترشح می‌نمایند. سلولهای غدد Oxyntic دارای سلولهای (ECL) Enterochromaffin-like و سلولهای D هستند که به ترتیب هیستامین و سوماتواستاتین ترشح می‌کنند سلولهای پاریتال به تعداد زیادی در غدد ناحیه فوندوس حضور دارند ولی سلولهای مترشح موکوس بیشتر در غدد ناحیه پیلور قرار دارند. غدد پیلوری همچنین دارای سلولهای G می‌باشند که هورمون گاسترین ترشح می‌کنند. معده به صورت بارزی توانایی ترمیم سطح اپی تلیالی خود را دارد. سلولهای اپی تلیال در هنگام اعمال طبیعی معده کنده شده و به داخل لومن می‌افتند سپس سلولهای موکوسی گردن جای آن‌ها را می‌گیرند و پس از تمایز به سلولهای استوانه‌ای پوششی به خارج از گردن غده مهاجرت می‌نمایند.



شکل ۲۵: ساختمان موکوزای معده

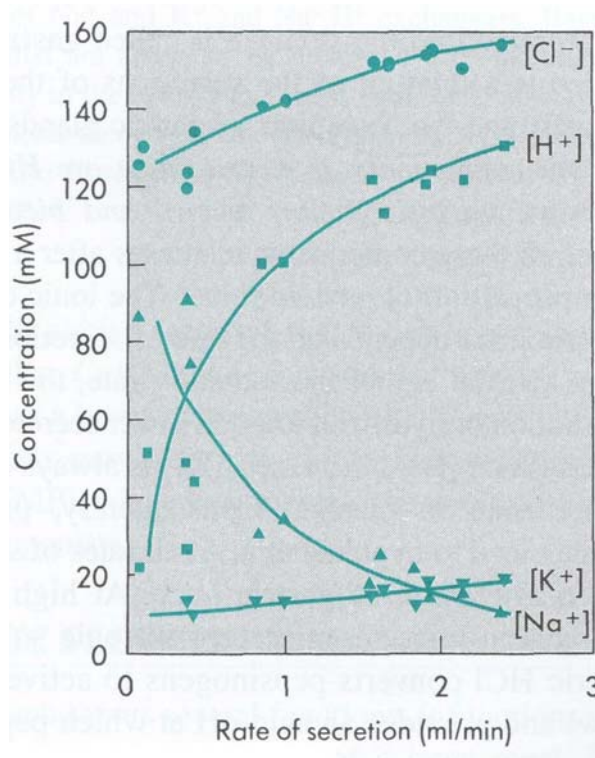


شکل ۲۶: شکل شماتیک غدد Oxyntic

ترشح اسید معده

مایع ترشح شده به معده شیره معدی نامیده می‌شود. شیره معدی محصول ترشحات سلولهای اپیتلیال سطحی و غدد معدی است. در میان اجزاء مهم شیره معده HCl، نمکها، آب، پپسین، فاکتور داخلی، موکوس و بیکربنات حضور دارند. پس از صرف غذا ترشح تمام این اجزا افزایش می‌یابد.

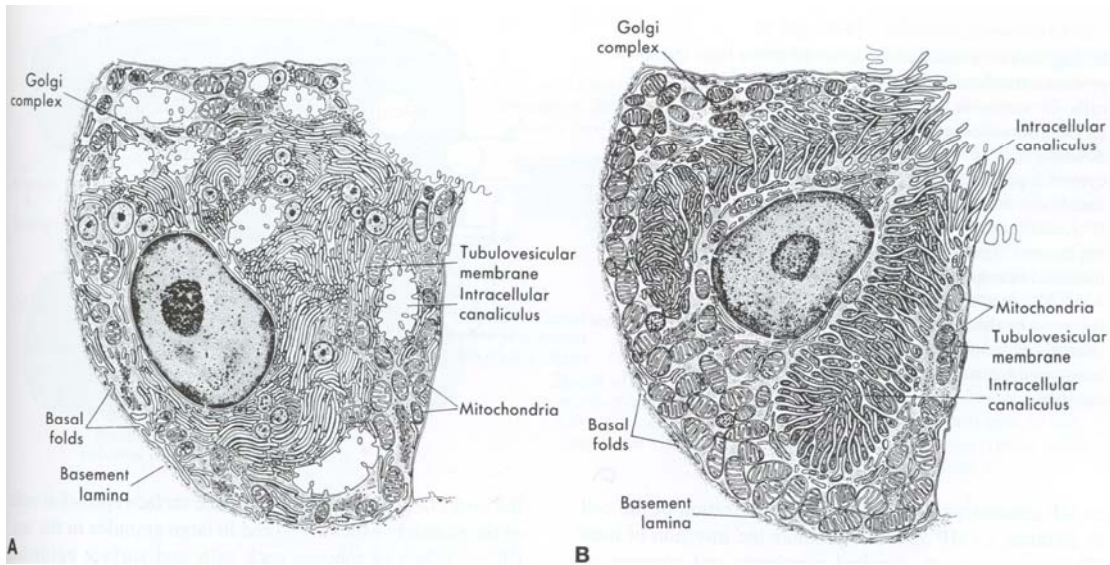
ترکیبات یونی شیره معده - اجزاء یونی شیره معدی بستگی به ریت ترشح دارد (شکل ۲۷). در ریت ترشحاتی بالا غلظت هیدروژن به بیشترین حد خود می‌رسد. در ریت ترشحاتی پائین تر H^+ کاهش و Na^+ افزایش می‌یابد. K^+ در شیره معده همیشه از میزان پلاسمایی بیشتر است و همواره در هر ریت ترشحاتی Cl^- اساسی‌ترین آنیون شیره معدی می‌باشد. در ریت ترشحاتی بالا شیره معدی محلول ایزوتونیک از HCl است. ریت ترشح پایه در شب بالا و در روز پائین می‌باشد از آنجائیکه تعداد سلولهای پاریتال در هر فرد متفاوت است این اختلاف مسئول ایجاد رنج وسیعی از ترشحات پایه و تحریکی می‌باشد. اسید معده سبب تبدیل پپسینوژن به پپسین می‌شود و PH اسیدی را ایجاد می‌کند که پپسین در آن فعال است.



شکل ۲۷: غلظت یونها در ترشحات معدی

مکانیسم‌های سلولی ترشح کننده اسید

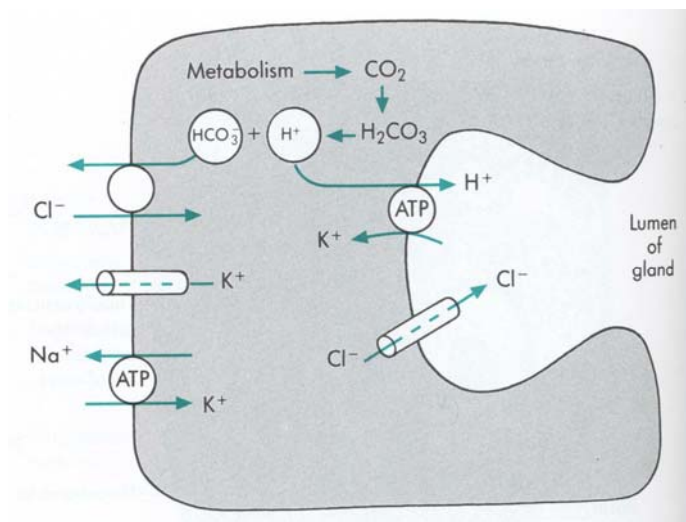
سلولهای پاریتال ساختمان خاصی دارند. سیتوپلاسم سلولهای تحریک نشده دارای تعداد بیشماری توپول و وزیکول می باشد که به سیستم Tubulovesicular معروف است. غشاء توپولوویکولها حاوی پروتئینهای مسئول انتقال H^+ و Cl^- به لومن می باشند. همچنین انشعابات از کانالیکولهای ترشچی واقع در سیتوپلاسم به سطح لومینال یا اپی کال سلول متصل است. سطوح کانالیکولهای ترشچی از میکروویلی فرش شده است. به هنگام ترشح HCl سلولها دستخوش تغییرات مورفولوژیک می شوند از جمله غشاءهای توپولوویکولی با غشاء کانالیکولهای ترشچی یکی شده که موجب افزایش تعداد جایگاههای ترشح کننده HCl در کانالیکول می شود (شکل ۲۸). سیتوزول سلولهای پاریتال در مقایسه با لومن غدد معدی که دارای PH معادل یک می باشد دارای PH برابر با ۷ می باشند. غشاء اپی کال سلولهای پاریتال (غشائی که در سمت کانالیکولهای ترشچی قرار دارد) حاوی K^+ - $ATPase$ ، H^+ است. این پمپ H^+ را با K^+ تعویض می کند. هم H^+ و هم K^+ علیه گرادیان الکتروکمیkal پمپ می شوند. H^+ ، K^+ - $ATPase$ ارتباط نزدیکی با Na^+ ، K^+ $ATPase$ و Ca^{++} $ATPase$ سارکوپلاسمیک رتیکولوم دارد زمانی که H^+ به خارج سلول پاریتال پمپ می شود مقداری زیادی HCO_3^- در جهت گرادیان الکتروکمیkal از غشاء پلاسمایی وارد خون و مقداری Cl^- در جهت عکس گرادیان الکتروکمیkal وارد سلول می شود. پروتئینی که سبب خروج HCO_3^- می شود Countertransporter Cl^- , HCO_3^- نامیده می شود. انرژی مورد نیاز برای انتقال فعال Cl^- از حرکت رو به پائین HCO_3^- downhill Movement از غشاء پلاسمایی فراهم می شود. غشاء پلاسمایی همچنین دارای چین خوردگیهای زیادی می باشد که موجب افزایش سطح در دسترس جهت جابجایی Cl^- - HCO_3^- می شود. در نتیجه عمل H^+ - K^+ - $ATPase$ و Cl^- - HCO_3^- Countertransport داخل سیتوپلاسم سلول پاریتال تجمع می یابد و از طریق غشاء اپی کال بوسیله کانالهای آنیونی الکتروژنیک از سلول خارج می شود.



شکل ۲۸: سلول پاریتال در شرایط ترشح و غیر ترشح

عوامل محرک سلول پاریتال

هیستامین، استیل کولین و گاسترین سه آگونیست فیزیولوژیک ترشح HCl می‌باشند. هیستامین غلظت داخل سلولی cAMP را افزایش می‌دهد. استیل کولین و گاسترین غلظت Ca^{2+} داخل سلولی را افزایش می‌دهند. غشاء پلاسمایی سلولهای پاریتال دو دسته کانال پتاسیم دارد (شکل ۲۹). دسته‌ای از کانالها بوسیله cAMP فعال می‌شوند و دسته دیگر بوسیله Ca^{2+} ، فعالیت کانالهای K^{+} غشاء پلاسمایی با هیپرپولاریزه کردن سلول نیروی لازم را جهت ترک Cl^{-} فراهم می‌آورد. کلر از طریق کانالهای الکتروژنیک کلر واقع در غشاء اپی‌کال در مرز کانالیکولهای ترش‌چی از سلول خارج می‌شود. هدایت کانالهای Cl^{-} الکتروژنیک غشاء اپی‌کال با افزایش cAMP و هیپرپولاریزاسیون سلول به نحو چشمگیری افزایش می‌یابد. cAMP و Ca^{2+} الحاق کانالهای Cl^{-} بیشتری را به غشاء لومینال موجب می‌شوند.



شکل ۲۹: مدل ترشح اسید از سلول پاریتال

ترشح پپسین‌ها

معمولاً مجموعه پپسین‌ها، پپسین نامیده می‌شود که گروهی از پروتئازهای مترشحه از سلولهای Chief می‌باشند. پپسین‌ها ابتدا به فرم پروآنزیم غیرفعال پپسینوژن ترشح می‌شوند. پپسینوژن در گرانولهای زایموژن سلولهای Chief حضور دارند که با تحریک بصورت اگزوسیتوز آزاد می‌شوند. اسید معده پپسینوژن را به پپسین تبدیل می‌کند و پپسین خود با فعالیت پروتئولیتیک تشکیل پپسین‌های بیشتری را باعث می‌شود. بیشترین فعالیت پروتئولیتیک پپسین در PH ۳ می‌باشد و پپسین مسئول هضم ۲۰٪ پروتئین‌های غذا می‌باشد. زمانیکه محتویات دودنوم خنثی شود، پپسین‌ها غیرفعال می‌شوند.

ترشح فاکتور داخلی

فاکتور داخلی گلیکوپروتئینی است که بوسیله سلولهای پاریتال ترشح می‌شود. این ماده برای جذب طبیعی ویتامین B12 ضروری است. فاکتور داخلی در پاسخ به همان محرکهای ترشح اسید از سلول پاریتال آزاد می‌شود ترشح فاکتور داخلی تنها عمل اساسی معده برای زندگی انسان است.

ترشح موکوس و بیکربنات

موکوس و بیکربنات سطح معده را از اثرات زیانبار اسید و پپسین حفظ می‌کنند.

ترشح موکوس - ترشحات موکوسی از گلیکوپروتئینی به نام موسین که چسبناک است تشکیل شده است بوسیله سلولهای موکوسی گردن غدد معدی و همچنین بوسیله سلولهای اپی‌تلیال سطحی معده ترشح می‌شود. موکوس در گرانولهای بزرگ واقع در سیتوپلاسم سلولهای اپی‌تلیال و سلولهای موکوسی گردن غدد بسته‌بندی می‌شود و از طریق غشاء اپی‌کال بطریقه اگزوسیتوز آزاد می‌شود. موسین با تشکیل یک ژل چسبناک به سطح معده می‌چسبد ولی در ضمن بوسیله پپسین دستخوش پروتئولیز می‌شود از اینرو جهت حفظ اثر لایه محافظت کننده موکوس نیاز به ساخت مداوم آن می‌باشد. موکوس در شرایط استراحت با ریت معنی‌داری ترشح می‌شود ولی توسط محرکهای افزایش دهنده اسید و پپسینوژن بخصوص استیل‌کولین افزایش می‌یابد. اگر چنانچه تشکیل موکوس بصورت مکانیکی صورت نگیرد رفلکسهای عصبی برانگیخته شده و ترشح آنرا افزایش می‌دهند.

ترشح بیکربنات - سلولهای اپی‌تلیال سطحی مایع آبکی ترشح می‌کنند که محتوی Na^+ و Cl^- با غلظتی برابر پلاسما و K^+ و HCO_3^- بیشتر از پلاسما می‌باشد. بیکربنات بوسیله موکوس معده به دام می‌افتد هر چه قدر HCO_3^- بیشتر باشد موکوس ساخته شده قلیائی‌تر می‌شود. با خوردن غذا میزان ترشح موکوس و HCO_3^- افزایش می‌یابد. استیل‌کولین آزاد شده از انتهای اعصاب مجاور سلولهای اپی‌تلیال سطحی ترشح بیکربنات را افزایش می‌دهد.

سد مخاطی معده The gastric mucosal barrier

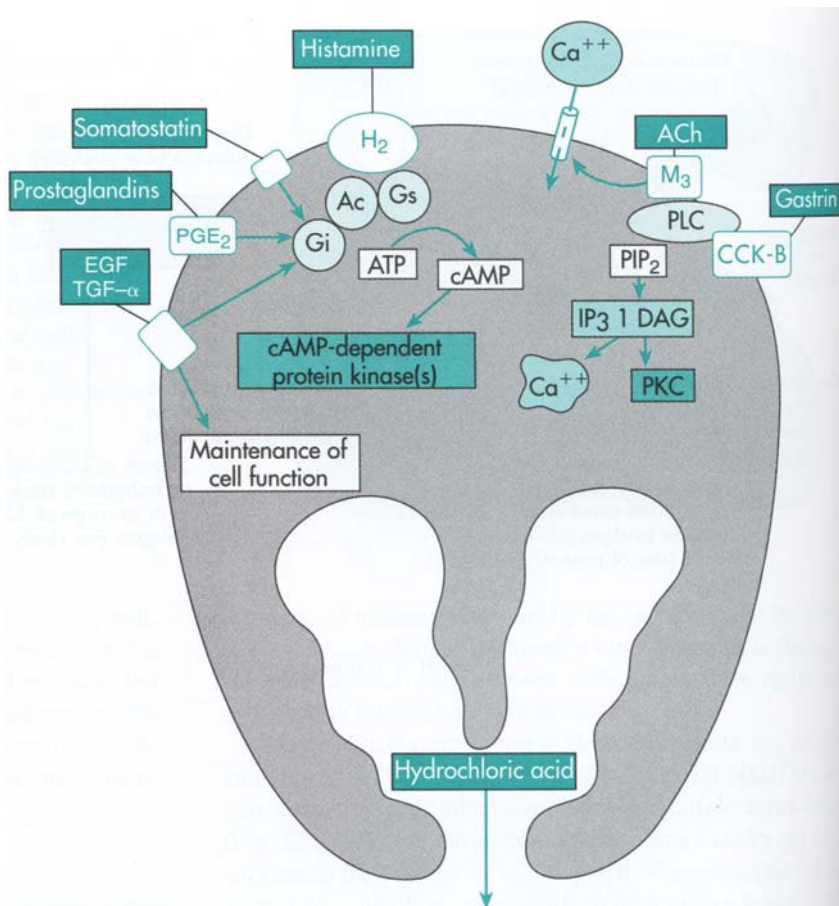
موکوس مترشحه که سطح لومینال معده را مفروش می‌سازد، و ترشحات قلیایی به دام افتاده در این موکوس سد مخاطی معده را می‌سازد و معده را از صدمه محتویات معدی حفظ می‌نماید. ضخامت موکوس ۰/۲ میلی‌متر بوده و به نحو مؤثری ترشحات غنی از بیکربنات را از محتویات اسیدی لومن معده جدا می‌کند. موکوس مترشحه اجازه خنثی بودن PH سلولهای اپی‌تلیال را در شرایطی می‌دهد که PH لومینال ۲ است. محافظت از اپی‌تلیوم معده وابسته به ترشحات بیکربناتی و موکوس هر دو می‌باشد. و هر یک به تنهایی قادر به حفظ PH خنثی در سطح سلولهای اپی‌تلیال نخواهند بود.

کنترل ترشح اسید - استیل‌کولین، هیستامین و گاسترین سه آگونیست فیزیولوژیک ترشح HCL می‌باشند. هر کدام با اتصال به رسپتورهای خود که در غشاء پلاسمایی سلولهای پاریتال قرار دارد آنرا جهت ترشح اسید تحریک می‌کنند. استیل‌کولین از ترمینالهای اعصاب کولینرژیک واقع در نزدیکی سلولهای پاریتال آزاد می‌شود. گاسترین از سلولهای G که در آنتر و دودنوم قرار دارد آزاد می‌شود و از طریق خون به سلول پاریتال می‌رسد. هیستامین یک آگونیست پاراکرین است که از سلولهای ECL واقع در موکوزای معده آزاد شده و به سلولهای پاریتال دیفوزیون می‌یابد. بنابراین کنترل ترشح اسید از طریق هر سه مکانیسم کنترل نورونی، اندوکرینی و پاراکرینی صورت می‌گیرد. شکل ۳۰ نشان دهنده رسپتورهای غشایی سلول پاریتال برای استیل‌کولین، گاسترین و هیستامین و پیامبرهای ثانویه داخل سلولی آنها را نشان می‌دهد. هیستامین قویترین آگونیست ترشح HCl است و

گاسترین و استیل کولین نسبت به هیستامین ضعیف‌تر هستند. هیستامین، استیل کولین و گاسترین اثرات یکدیگر را روی سلول پاریتال تقویت می‌کنند. هیستامین از طریق رسپتور H_2 روی ترشح HCl اثر دارد. آنتاگونیست رسپتور H_2 یعنی **Cimetidine** به میزان زیادی ترشح اسید را بلوک می‌کند. ولی محرک آن گاسترین می‌باشد و موجب ریلیز هیستامین از سلولهای **ECL** می‌شود. گاسترین برای ترشح اسید پر قدرت عمل نمی‌نماید. پاسخهای فیزیولوژیک حاصل از افزایش گاسترین بوسیله بلوکرهای H_2 کاهش می‌یابد. لذا بیشتر پاسخ به گاسترین نتیجه تحریک گاسترینی ترشح هیستامین می‌باشد. گاسترین از طریق گیرنده‌های **CCK- β** با افزایش Ca^{2+} داخل سلولی ترشح اسید را افزایش می‌دهد. **Proglumide** آنتاگونیست گاسترین می‌باشد و از اتصال گاسترین به رسپتور ممانعت می‌کند.

هیستامین نیز پس از اتصال به گیرنده H_2 با فعال کردن آدنیل سیکلاز و افزایش **cAMP** موجب افزایش ترشح **HCl** می‌شود. یعنی افزایش پیامبرهای ثانویه با فعال نمودن کانالهای پتاسیمی غشاء پلاسمایی و کانالهای کلری غشاء اپی‌کال و همچنین **insert** نمودن مولکولهای بیشتری از **ATPase** H^+-K^+ و کانالهای کلر به غشاء اپی‌کال موجبات تحریک ترشح اسید را فراهم می‌آورند.

استیل کولین به رسپتورهای موسکارینی **M3** واقع در غشاء سلولهای پاریتال متصل می‌شود و باعث باز شدن کانالهای کلسیمی غشاء پلاسمایی می‌شود. استیل کولین همچنین کلسیم را از ذخائر کلسیمی داخل سلول آزاد می‌نماید. افزایش کلسیم داخل سلول با فعال نمودن کانالهای پتاسیمی غشاء پلاسمایی و **insert** نمودن مولکولهای بیشتری از H^+-k^+ **ATPase** و کانالهای کلر به غشاء اپی‌کال موجب افزایش ترشح **HCl** می‌شود.



شکل ۳۰: مکانیسم مواد مؤثر روی ترشح اسید معده

کنترل ریت ترشح اسید در *invivo*

بعد از صرف غذا ریت ترشحات اسیدی افزایش می‌یابد. سه فاز افزایش ترشح اسید در پاسخ به غذا وجود دارد: فاز سفالیک، فاز گاستریک و فاز رودهای

فاز سفالیک - فاز سفالیک ترشحات معدی مربوط به احساسات بینایی، بویایی، و چشایی می‌باشد ترشحات این فاز کاملاً با واسطه اعصاب واگ صورت می‌گیرد. فیبرهای واگ نورونهای کولینرژیک شبکه انتریک را تحریک می‌کند. استیل‌کولین آزاد شده از این نورونها با تحریک سلولهای پاریتال موجب ترشح HCl می‌شوند.

استیل‌کولین به صورت غیرمستقیم ترشح اسید را نیز تحریک می‌کند. این عمل را با آزاد نمودن گاسترین از سلولهای G ناحیه آنتر و دودنوم و با آزاد نمودن هیستامین از سلولهای ECL ناحیه موکوزا موجب می‌شود. PH اسیدی ناحیه آنتر همچنین ترشح HCl را مهار می‌کند. در شرایطی که معده خالی است امکان بافر نمودن اسید مترشحه وجود ندارد و PH محتویات آنتر پائین می‌آید. مجموعاً ۴۰ درصد ترشحات معدی در فاز سفالیک صورت می‌گیرد.

فاز گاستریک - فاز معدی ترشحات با حضور غذا در معده مرتبط می‌باشد. محرک اصلی اتساع معده و حضور اسیدهای آمینه و پپتیدها می‌باشد. بیشتر ترشحات اسیدی معده در این فاز صورت می‌گیرد. اتساع سبب تحریک مکانورسپتورهای جدار معده می‌شود سپس با درگیر شدن رفلکسهای لوکال و مرکزی ترشح اسید افزایش می‌یابد. بدین شرح که در رفلکس مرکزی فیبرهای آوران و وبران هر دو واگ می‌باشد و رفلکس Vagovagal را برمی‌انگیزد که منجر به ترشح استیل‌کولین شده و استیل‌کولین با اثر روی سلولهای پاریتال موجب ترشح HCl و با اثر روی سلولهای G باعث ترشح گاسترین می‌شود. در رفلکسهای لوکال نیز با ترشح استیل‌کولین ترشح HCl افزایش می‌یابد. سایر عوامل افزایش ترشح HCl اسیدهای آمینه بخصوص تریپتوفان و فنیل‌آلانین، و آمینو پپتیدها در ناحیه آنتر می‌باشد. این مواد با تحریک سلولهای G موجب ریلیز گاسترین می‌شوند. همچنین یونهای کلسیم، کافئین و الکل جزء مواد افزایش‌دهنده اسید می‌باشند. اتساع مده اثرات تحریکات شیمیایی ترشح اسید را افزایش می‌دهند. مکانیسم‌های ترشح اسید با کاهش PH در حد ۲ بلوک می‌شوند. هر زمان که ظرفیت بافری محتویات اشباع شود PH معده پائین می‌آید و ریلیز بیشتر اسید را مهار می‌کند. بدین ترتیب اسیدیتته محتویات معده خودش را تنظیم می‌کند. کاهش ترشح اسید در PH اسیدی به علت رفلکسهای مهارى لوکال با مهار مستقیم ترشح سلولهای پاریتال از طریق مهار ریلیز گاسترین از سلولهای G صورت می‌گیرد شکل ۳۰. **فاز رودهای** - حضور کیموس در دودنوم پاسخهای نورونی و اندوکرینی را ایجاد می‌کند که منجر به تحریک و مهار ترشح اسید معده می‌شود. جداول (۳ و ۴) مکانیسم‌های تحریک و مهار ترشح اسید را نشان می‌دهد. اتساع دودنوم با درگیر نمودن رفلکسهای واگووآگال، محصولات هضم شده پروتئینی و اسیدهای آمینه با تحریک سلولهای G در دودنوم و ابتدای ژژونوم با ریلیز گاسترین سبب افزایش ترشح اسید معده می‌شوند. در مجموع محصولات هضمی پروتئین موجب ریلیز هورمون entero-oxyntic از دودنوم می‌شود که البته نقش آن در افزایش ترشح اسید ضعیف می‌باشد.

مهار ترشحات - در خلال فاز رودهای ترشحات چندین مکانیسم ترشحات را مهار می‌کند. این مکانیسم‌ها برخاسته از حضور اسید، محصولات هضم شده چربی و هیپرتونیسیتته دوازدهه و ابتدای ژژونوم می‌باشد. محلول اسیدی ناحیه دودنوم ترشح اسید را از طریق رفلکسهای واگووآگال و انتریک مهار می‌کند. به علاوه اسیدیتته ناحیه دودنوم موجب ریلیز سکرترین می‌شود. سکرترین ترشح اسید را با مهار ترشح گاسترین و کاهش پاسخ سلولهای پاریتال به مواد محرک موجب می‌شود. همچنین اسیدیتته ناحیه دوازدهه موجب ترشح هورمون bulbogastrone می‌شود که ترشح اسید را از سلولهای پاریتال مهار می‌کند. محصولات هضم شده چربی در دوازدهه و ابتدای ژژونوم موجب آزاد شدن دو هورمون GIP و CCK می‌شود که ترشح اسید را از سلولهای پاریتال مهار می‌کنند. محصولات هیپراسموتیک در دوازدهه هورمون ناشناخته‌ای را آزاد می‌سازند که تحت عنوان enterogastrones نامیده می‌شود و روی ترشحات معدی نقش دارد.

بیمار مردی ۳۵ ساله است که از دو سال قبل متناوباً درد ناحیه اپی‌گاستر داشته که با خوردن غذا بهتر می‌شده است درد گاهی شب‌ها بیمار را از خواب بیدار می‌کرده از سه روز قبل متوجه دفع مدفوع سیاه‌رنگ شده است که به بیمارستان مراجعه و بستری شده است.

زخم در حقیقت تخریب مخاط و زیر مخاط در قسمتی از سطح معده یا اثنی‌عشر است اندازه زخم معمولاً در حد یک تا دو سانتی‌متر و معمولاً در ناحیه بولب اثنی‌عشر و یا در انحنای کوچک معده ایجاد می‌شود.

علت ایجاد زخم معده و اثنی‌عشر بخصوص زخم اثنی‌عشر در زمینه شخصی همراه با اثر اسید + عفونت هلیکوباکتریلوری در آنتر معده است. بیشتر زخم‌های اثنی‌عشر با عفونت هلیکوباکتریلوری در آنتر معده همراه است که باعث متابلازی در سلول‌ها و تورنوم شده و نهایتاً مخاط آسیب دیده و زخم ایجاد می‌شود.

در معده در حالت طبیعی بین ترشح اسید و سایر مواد منجمله پپسین و عوامل دفاعی که مخاط را در برابر عوامل مخرب محافظت می‌کنند تعادلی وجود دارد. به هم خوردن این تعادل می‌تواند سبب تخریب مخاط و نهایتاً زخم گردد. از عوامل مخرب می‌توان به اسید، پپسین اشاره نمود و موکوس ترشح شده در معده، سلولهای مخاطی و عوامل زیر مخاطی منجمله خونگیری مخاط از عوامل دفاعی در مقابل عوامل آسیب‌زا محسوب می‌شوند. هلیکو پلاکتر پیلوری، سیگار، داروهای مسکن غیر استروئیدی با بر هم زدن این تعادل فرد را مستعد زخم‌های پپتیک می‌سازند.

زخم پپتیک یکی از شایع‌ترین بیماری‌های انسان می‌باشد. ۱۰٪ افراد در طول زندگی دچار زخم معده یا اثنی‌عشر می‌شوند شیوع زخم اثنی‌عشر به مراتب بیشتر از زخم معده است.

علائم زخم غیر اختصاصی بوده درد و سوزش اپی‌گاستر و گاهی بدون علامت و گاهی احساس ناراحتی در اپی‌گاستر و گاهی اولین علامت با خونریزی و یا سوراخ شدن زخم می‌باشد. تشخیص با آندوسکوپی و درمان معمولاً با از بین بردن هلیکوباکتر و تجویز داروی ضدترشح اسید می‌باشد.

ترشحات روده - ترشحات روده از دودنوم تا رکتوم حاوی موکوس، الکترولیت و آب می‌باشد. موکوس مترشحه سبب حفظ موکوزا از ضایعات مکانیکی می‌شود. ناحیه دوازدهه دارای غدد بروئر می‌باشد که با ترشحات موکوسی آنرا در برابر کیموس اسیدی وارد شده از معده محافظت می‌نماید.

سلولهای Goblet نیز با ترشح موکوس جدار روده را حفظ می‌کند. در خلال هضم سلولهای اپی‌تلیال ترشحات آبکی تولید می‌کنند که ریت ترشح آن به میزان ناچیزی از ریت جذب کمتر می‌باشد. ترشحات کولون از نظر حجم کمتر ولی از نظر بیکربنات بسیار غنی است. موکوس بوسیله سلولهای گابلت موکوزای کولون ترشح می‌شود. ترشحات آبکی آن از پتاسیم و بیکربنات غنی می‌باشد فیبرهای کولینرژیک و التهابات مکانیکی محرک ترشحات کولون می‌باشد. تحریکات سمپاتیک کولون ریت ترشحات کولون را کاهش می‌دهد.

Table-3

Phase	Stimuli	Mechanisms of stimulation of HCl secretion
Cephalic	Chewing, swallowing, taste, smell of food	Vagal impulses excite enteric secretomotor neurons to parietal, G, and ECL cells
Gastric	Gastric distension	Local and vagovagal reflexes stimulate parietal cells and release of histamine and gastrin
Intestinal	Peptides and amino acids in lumen	Peptides and amino acids release gastrin from G cells in stomach
	Protein digestion products in duodenum	Release of gastrin from G cells in intestine and enteroxyntin
	Distension of duodenum	Enteric and vagovagal reflexes to ECL, G, and parietal cells
	Amino acids and peptides in blood	Release of gastrin from G cells in stomach

جدول ۳: مکانیسم تحریک ترشح اسید معده

Table-4

Phase	Stimuli	Mechanisms of stimulation of HCl secretion
Cephalic and gastric	Vagovagal and enteric neural impulses Low pH in lumen of stomach	Release of gastrin promotes release of somatostatin by D cells Inhibition of parietal and G cells
Intestinal	Low pH in duodenum Digestion products of fats and protein Hypertonicity in duodenum	Vagovagal and enteric reflexes that inhibit HCl secretion Secretin and bulbogastrone inhibit parietal cells CCK and GIP inhibit parietal cells Unidentified enterogastrone inhibits HCl secretion

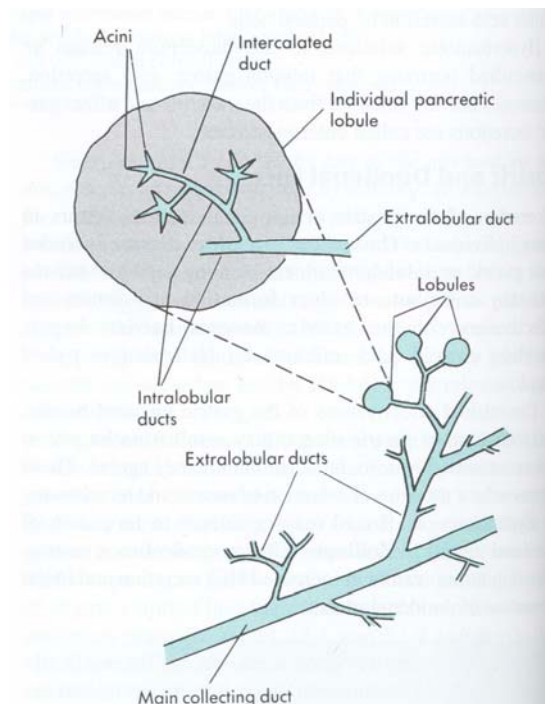
جدول ۴: مکانیسم مهار ترشح اسید معده

ترشحات پانکراس

وزن پانکراس انسان کمتر از ۱۰۰g است ولی روزانه با ترشح یک لیتر مایع یعنی ۱۰ برابر توده خود شیره پانکراسی ترشح می‌کند. پانکراس غده‌ای unusual و با ترشحات اندوکرینی و اگزوکرینی می‌باشد. ترشحات اگزوکرینی آن مشتمل بر اجزاء آبکی و آنزیمی است. اجزاء آبکی آن غنی از بیکربنات می‌باشد که به خنثی کردن محتویات دودنوم کمک می‌کند. اجزاء آنزیمی آن شامل آنزیمهایی جهت هضم کربوهیدراتها، پروتئینها و چربیها است. سیگنالهای عصبی و هورمونی هر دو کنترل ترشحات پانکراس را به عهده دارند. نورونهای کولینرژیک واگ و نورونهای داخلی پانکراس ترشحات آنزیمی و آبکی پانکراس را تحریک می‌کنند. CCK و سکرترین به ترتیب ترشحات آنزیمی و آبکی پانکراس را تحریک می‌کنند.

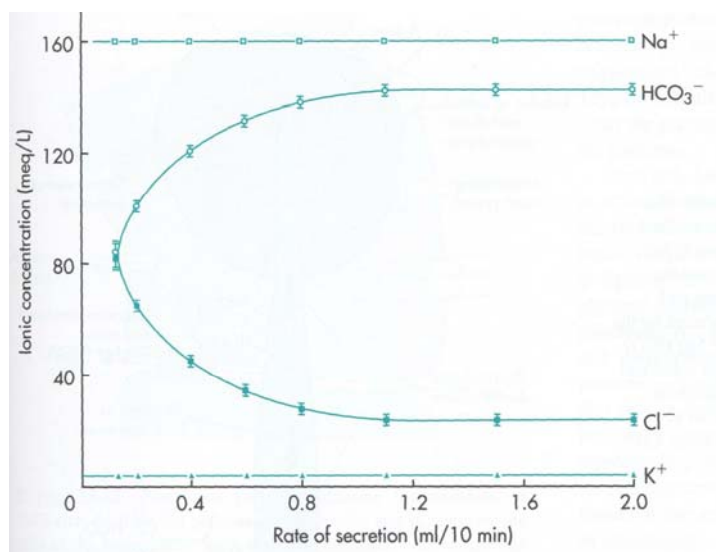
ساختمان و عصب‌گیری پانکراس - ساختمان اگزوکرینی پانکراس مانند غدد بزاقی است. پانکراس دارای توپولهای بسته میکروسکوپی می‌باشد که بوسیله سلولهای آسینی پلی‌گنال احاطه شده و تشکیل توپول را می‌دهد. اعمال اولیه این توپولها یا آسینیها ترشح آنزیم به شیره‌های پانکراسی است. مجاری کوچکی که ترشحات آسینیها را جمع‌آوری می‌کند *intercalated ducts* نامیده می‌شود. این مجاری به مجاری بزرگتری تخلیه می‌شوند که *intralobular ducts* نام دارد. تمام ترشحات در نهایت به *extralobular duct* می‌ریزند. این مجاری به نوبه خود به مجاری بزرگتری تخلیه می‌شوند که وارد یک مجرای اصلی شده و از طریق مجرای مشترک صفراوی ترشحات آن وارد دوازدهه می‌شود. قسمت اندوکرینی پانکراس از جزایر لانگرهانس تشکیل می‌شود که گرچه کمتر از ۲٪ حجم پانکراس می‌باشد ولی رل مهمی در تنظیم متابولیسم دارد. هورمونهای مترشحه از جزایر لانگرهانس روی ترشحات اگزوکرینی آن تأثیر دارد. ولی رل فیزیولوژیک و دقیق این اثر مشخص نیست (شکل ۳۱). پانکراس از شاخه‌های شریان سلیاک و سوپریورمزانتریک عصب می‌گیرد و ورید پورت خون آنرا خارج می‌نماید. آسینیها و جزایر بوسیله شبکه مجزایی از کاپیلریها خون‌رسانی می‌شوند. پانکراس از شاخه‌های عصب واگ عصب‌دهی می‌شود. نورونهای کولینرژیک عصب واگ آسینیها، مجاری و جزایر را نیز عصب می‌دهند. فیبرهای پس‌گانگلیونی سمپاتیک به عروق خونی پانکراس عصب می‌دهد. تحریک سمپاتیک سبب انقباض عروقی می‌شود.

پاراسمپاتیک موجب تحریک ترشحات پانکراس می‌شود. نورونهای حسی انتریک از معده و دوازدهه روی نورونهای واقع در پانکراس پروجکت کرده و ایجاد رفلکسهای *gastropancreatic* و *intestinopancreatic* می‌نماید که می‌توانند اثر تحریکی و یا مهاری روی ترشحات آسینیها و مجاری داشته باشد.

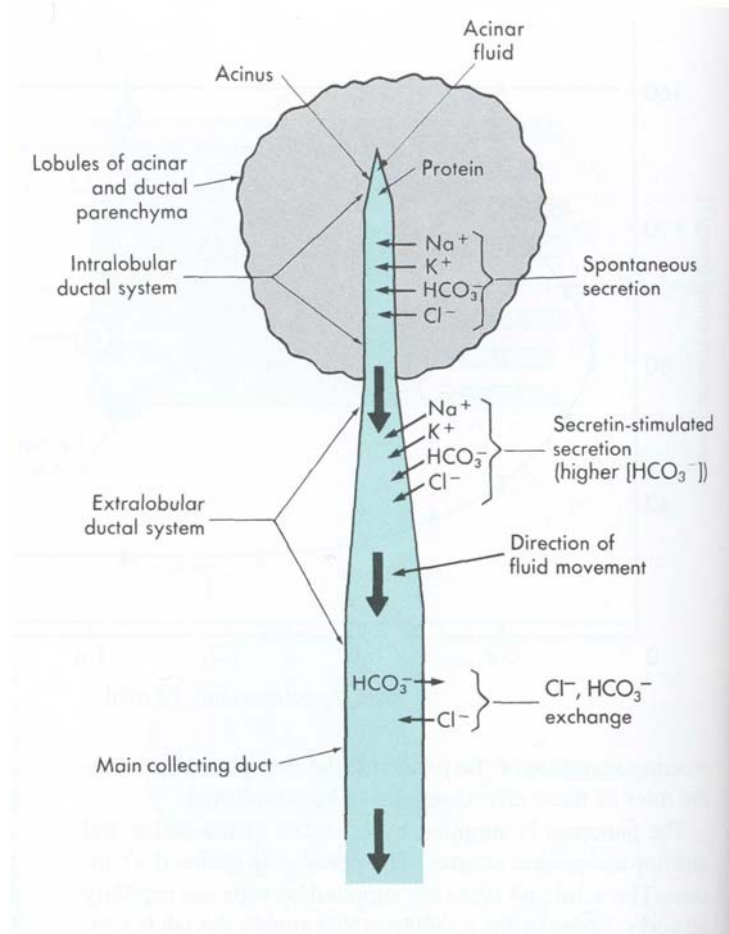


شکل ۳۱: سیستم مجاری پانکراس

ترکیبات پانکراس - اجزاء آبکی پانکراس توسط سلولهای اپی تلیال مجاری تولید می‌شود. عصاره‌های پانکراسی در هر ریتی و در مقایسه با پلاسما ایزوتونیک است. میزان Na^+ و K^+ مشابه مقادیر پلاسمایی می‌باشد. HCO_3^- بالاتر از میزان پلاسمایی و Cl^- پائین تر می‌باشد. ریت ترشح روی میزان بیکربنات و کلر اثر دارد. (شکل ۳۲). ترشحات آبکی پانکراس در ابتدای ترشح هیپرتونیک می‌باشد ولی با جریان یافتن ترشحات به مجرای، آب از خلال سلولهای اپی تلیال به طرف آن حرکت می‌کند و بیکربنات نیز با کلر معاوضه می‌گردد (شکل ۳۳). در شرایط **Resting** اجزاء آبکی بوسیله مجاری **intercalated** و **intralobular** ترشح می‌شود و سکرترین با اثر تحریکی موجب اضافه شدن آب از طریق مجاری **extralobular** می‌شود.

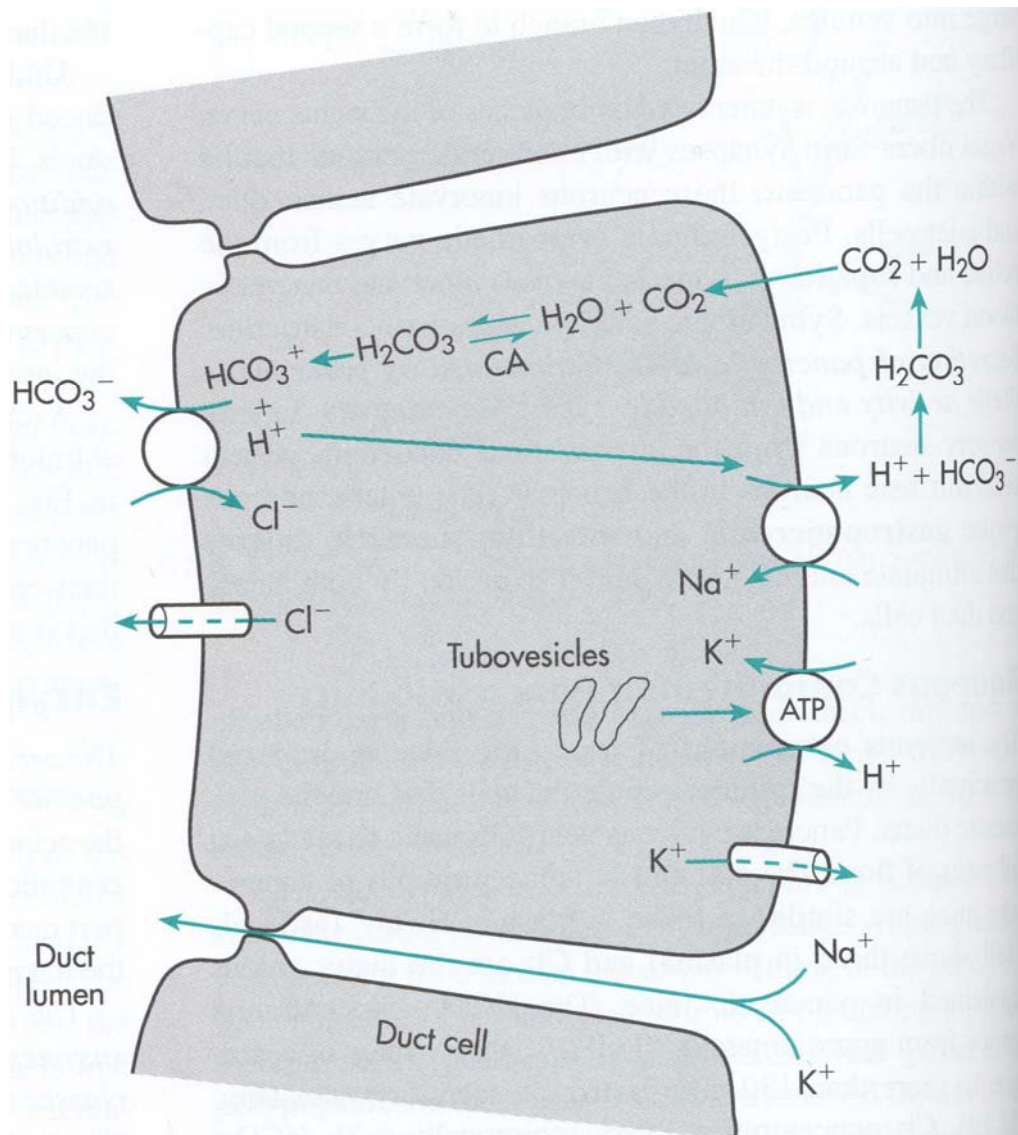


شکل ۳۲: غلظت یونهای پانکراس



شکل ۳۳: پروسه‌های درگیر در تشکیل شیره پانکراسی

مکانیسم سلولی انتقال مواد از طریق سلولهای مجاری بدینصورت است (شکل ۳۴) در غشاء پلاسمایی جابجایی H^+-Na^+ exchange و $H^+-K^+ATP_{ase}$ موجب اسیدی شدن خون اطراف مجاری می‌شود در نتیجه CO_2 به سلول آمده و طی پروسه‌ای بیکربنات حاصل می‌شود. بیکربنات در جهت گرادیان الکتروشیمیایی با Cl^- از غشاء لومینال جابجا می‌شود. کلر دوباره از طریق کانالهای الکتروژنیک کلری به لومن برمی‌گردد به علت پتانسیل تولید شده در نتیجه انتقال کلر، سدیم از طریق فضاهای پاراسلولار به مایع لومن وارد می‌شود. خروج K^+ از سلول از طریق کانالهای پتاسیمی غشاء پلاسمایی الکترونگاتیویتی داخل سلول را جهت انتقال HCO_3^- و Cl^- فراهم می‌آورد.



شکل ۳۴: مکانیسم سلولی ترشحات الکترولیتی پانکراس

اجزاء آنزیمی پانکراس - ترشح سلولهای آسینی اجزاء آنزیمی پانکراس را می‌سازد. آنزیمهای پانکراسی برای هضم تمام گروه مواد غذایی ضروری است (جدول ۵). در فقدان ترشحات آنزیمی پانکراس هضم و جذب لیپیدها، پروتئینها و کربوهیدراتها دچار اشکال می‌شود: پروتئازهای پانکراس به صورت غیرفعال ترشح می‌شوند. این پروتئازها شامل، Trypsin، Chemotrypsin و Carboxypeptidase می‌باشند که به فرم غیرفعال Trypsinogen و Chemotrypsinogen و Procarboxypeptidase ترشح می‌شوند. تریپسینوژن در دوازدهه تحت تأثیر آنزیم entropetidase که entrokinaze هم نامیده می‌شود بفرم فعال تریپسین درمی‌آید و سپس تریپسین مابقی آنزیمها را فعال می‌کند. در ترشحات پانکراسی همچنین پروتئینی حضور دارد به نام Trypsin inhibitor که از فعالیت زودرس آنزیمها در پانکراس ممانعت می‌نماید. شیرهای پانکراسی همچنین حاوی α آمیلاز یا آمیلاز پانکراسی می‌باشد که به فرم فعال ترشح می‌شود لیپازهای پانکراسی که اساسی‌ترین آنها *cholesterolesterhydrolgse*، *triacylglycerol hydrolase* و

Phospholipase A₂ می‌باشند. عصاره‌های پانکراسی همچنین دارای آنزیم‌های Ribonuclease و deoxyribonuclease می‌باشد. استفاده از رژیم‌های غنی از لیپید، پروتئین و کربوهیدرات به مدت طولانی غلظت آنزیم‌ها را در شیر پانکراس افزایش می‌دهد.

Table-5

Protein	Molecular weight	Mass proportion (%)
α-Amylase	54,800	5.3
Triacylglycerol hydrolase	50,500	0.7
Phospholipase A ₂	17,500	—
Colipase 1	—	—
Colipase 2	—	—
Procarboxypeptidase A1	46,000	16.8
Procarboxypeptidase A2	47,000	8.1
Procarboxypeptidase B1	47,000	4.4
Procarboxypeptidase B2	47,000	2.9
Trypsinogen 1	28,000	23.1
Trypsinogen 2	26,000	—
Trypsinogen 3	26,700	16.0
Chymotrypsinogen	29,000	1.7
Proelastase 1	30,500	3.1
Proelastase 2	30,500	1.2

جدول ۵: آنزیم‌های موجود در شیر پانکراسی

تنظیم ترشحات پانکراس - از آنجائیکه تولید آنزیم و ترشحات آبکی شیر پانکراسی بصورت جداگانه کنترل می‌شود میزان محتویات پروتئینی آن از ۱٪ تا ۱۰٪ متغیر است. مانند ترشح اسید معده ترشحات پانکراس در خلال سه فاز تنظیم می‌شود.

فاز سفالیک - در این مرحله تحریکات بینایی، بویایی و چشایی غذا موجب ترشح عصاره پانکراسی با پروتئین بالا می‌شود. ایمپالسهای واگ محرک پر قدرت ترشح پانکراس در خلال این فاز می‌باشد. ۲۵ درصد ترشحات پانکراسی در فاز سفالیک انجام می‌گیرد.

فاز معدی - در این مرحله از ترشحات اتساع معده با پیدایش رفلکس واگووآگال و رفلکس معدی پانکراسی موجب تحریک آسینی‌ها و مجاری شده و منجر به ترشح شیر پانکراسی با حجم کم و آنزیم زیاد می‌شود. حدود ۱۰٪ ترشحات پانکراس در فاز گاستریک صورت می‌گیرد.

فاز روده‌ای - قسمت اعظم ترشحات پانکراسی (۶۵ درصد) در مرحله روده‌ای ترشحات صورت می‌پذیرد. در این مرحله به علت حضور اجزاء خاصی در کیموس نواحی دودنوم و ژژنوم ترشحات پانکراسی افزایش می‌یابد. اسید موجود در کیموس با علت تحریک هورمون سکرترین موجب ترشح حجم زیادی از شیرهای پانکراسی با غلظت پائین آنزیم می‌شود. سکرترین مستقیماً سلولهای اپی‌تلیال پانکراس را برای ترشحات آبکی غنی از بیکربنات تحریک می‌کند. حضور اسید آمینه، اسیدهای چرب، مونوگلیسریدها و کلسیم در دوازدهه با تحریک ترشح CCK موجب ترشح شیر پانکراسی غنی از آنزیم می‌شوند. CCK مستقیماً سلولهای آسینی را جهت افزایش ترشحات غنی از آنزیم تحریک می‌کند. (جدول ۶) ترشحات پانکراسی در پاسخ به افزایش حجم و اسمولالیتته محتویات دوازدهه با تحریک رفلکس روده‌ای پانکراسی انجام می‌شود که در گیر سطح CCK و سکرترین نمی‌باشد.

Table-6

Phase	Stimuli of secretion	Mediator or mechanism
Cephalic	Sight, smell, taste of food	Vagal and enteric nerve impulses stimulate acinar and duct cells
Gastric	Distension of stomach	Vagovagal and gastropancreatic reflexes stimulate acinar and duct cells
Intestinal	Acid duodenum (pH <4.5)	Secretin stimulates duct cells
	Amino acids and fatty acids, Ca ²⁺	CCK stimulates afferent arm of vagovagal reflexes to acinar and duct cells
	Distension of duodenum, hypertonicity in duodenum	Enterohepatic reflexes stimulate acinar and duct cells

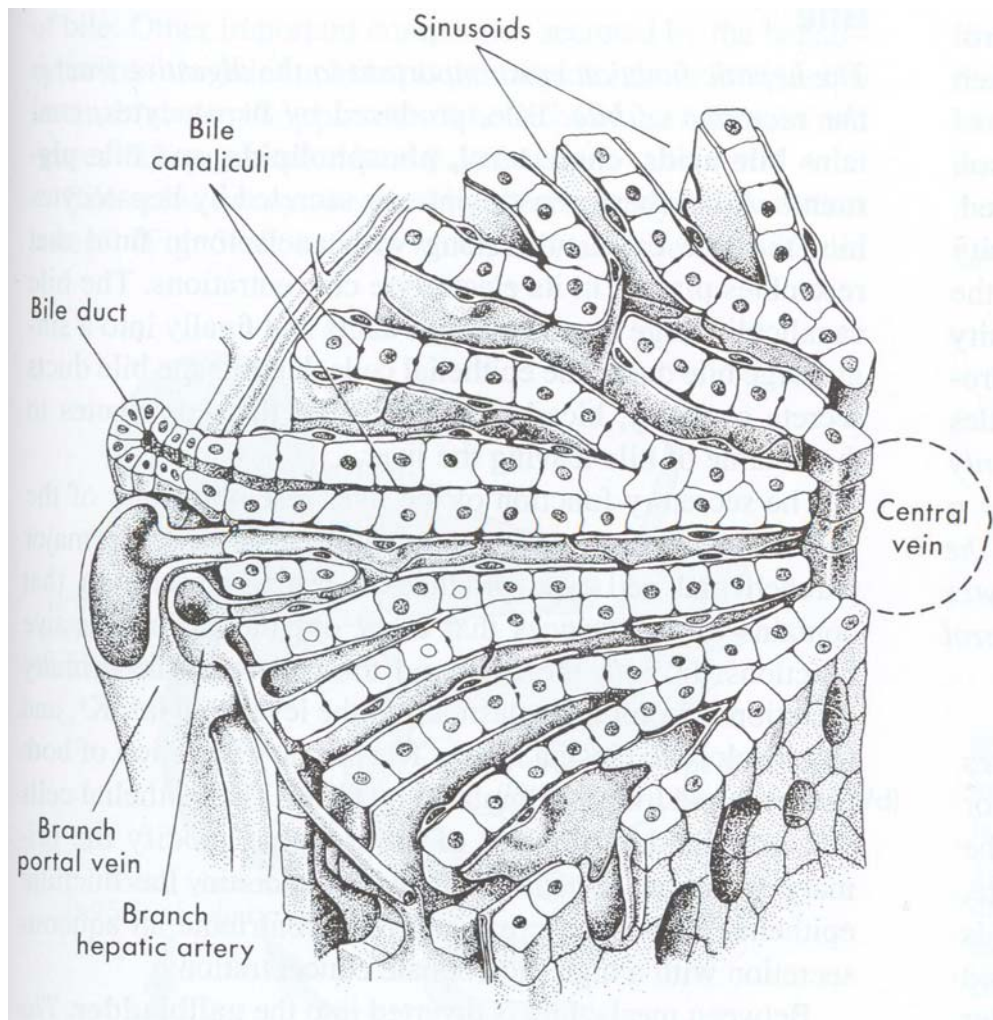
جدول ۶: کنترل ترشحات پانکراس

التهاب مزمن پانکراس را پانکراتیت مزمن می‌گویند که ممکن است به تخریب قسمت عمده ای از نسج پانکراس بخصوص آسینی ها و مجاری آن منجر شود. در نتیجه این اختلال ترشحات لیپاز و آمیلاز و پروتئازهای مختلف و همچنین بی کربنات کاهش می‌یابند و موجب اختلال در هضم مواد بخصوص چربیها می‌شوند.

اعمال کبد و کیسه صفرا

ساختمان کبد - کبد اینگونه به نظر می‌رسد: هر لوبول کبد در اطراف یک ورید مرکزی قرار دارد. در اطراف توپول خون از شاخه‌های ورید باب و شریان کبری وارد سینوزوئیدها می‌شود. در سینوزوئیدها جریان خون به طرف مرکز توپول بین صفحات هپاتوسیت که به ضخامت یک باسلول هستند کشیده می‌شود. از آنجائیکه سلولهای اندوتلیال مفروش کننده سینوزوئید پنجره‌دار fenestrate می‌باشند. هر هپاتوسینی مستقیماً با خون سینوزوئید در تماس می‌باشد. به علت همین تماس گسترده هپاتوسیتها با خون، به کبد این امکان را می‌دهد که خون را از بعضی ترکیبات خاص پاک کند (شکل ۳۵). بین هپاتوسیتهای مجاور همچنین کانالیکومهای صفراوی قرار دارند که صفرا را به مجاری صفراوی وارد می‌کنند. کبد اعمال حیاتی بسیاری دارد. کبد در تنظیم متابولیسم، سنتز پروتئینها و سایر مولکولها ذخیره نمودن ویتامینها و آهن، دگرده نمودن هورمونها، غیرفعال کردن داروها و توکسینها و دفع آنها نقش مهمی دارد. کبد در تنظیم متابولیسم کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها دخالت دارد. عضلات اسکلتی و کبد دو جایگاه مهم ذخائر گلیکوژنی بدن می‌باشد. بخصوص در زمان بالا بودن گلوکز بخشی از آن تبدیل به گلیکوژن می‌شود و در کبد ذخیره می‌گردد. وقتی قندخون کاهش می‌یابد گلیکوژن در کبد شکسته (glycogenolysis) و به گلوکز تبدیل می‌شود و سپس به گردش خون وارد می‌شود. لذا کبد به طور مداوم به حفظ قندخون کمک می‌کند. کبد همچنین جایگاه اساسی عمل gluconeogenesis می‌باشد. چندین هورمون مسئول متابولیسم کربوهیدراتها در کبد می‌باشند. کبد در متابولیسم لیپیدها نیز درگیر می‌باشد چربی جذب شده از روده به شکل شیلومیکرون سلول را ترک می‌کند. لیپوپروتئین لیپاز سطح سلولهای اندوتلیال عروق، تری گلیسریدها را در شیلومیکرون هیدرولیز کرده گلیسرول و اسید چرب را آزاد می‌نماید که سپس توسط Adipocytes گرفته می‌شود. باقیمانده این پروسه‌های شیلومیکرون، شیلومیکرونی است غنی از کلسترول که توسط هپاتوسیتها گرفته شده و دگرده می‌شوند. هپاتوسیتها همچنین VLDL می‌سازند که بعداً به سایر فرمهای لیپوپروتئین مانند LdL و HdL تبدیل می‌شود. این لیپوپروتئینها منبع اصلی کلسترول و تری گلیسریدهایی هستند که در سایر بافتها استفاده می‌شوند. صفرا تنها راه دفع کلسترول است. هپاتوسینها منبع اصلی کلسترول در بدن می‌باشند همچنین محل اساسی دفع کلسترول نیز می‌باشند. لذا هپاتوسیتها نقش مهمی در تنظیم کلسترول خون دارند. کبد درگیر متابولیسم پروتئین نیز می‌باشد. زمانیکه پروتئینها شکسته می‌شوند اسیدهای آمینه دستخوش deamination شده و NH₃ تشکیل می‌شود. آمونیاک در بافتها شکسته نمی‌شود و می‌تواند تولید سمیت بنماید. آمونیاک یا NH₃ در کبد تبدیل به اوره شده و از طریق خون به کلیه رسیده دفع می‌گردد. کبد تمام اسیدهای آمینه غیر ضروری را می‌سازد. در مجموع پروتئینهای پلاسما توسط کبد ساخته می‌شوند این پروتئینها شامل لیپوپروتئینها، آلبومین، گلوبولینها، فیبرینوژن و سایر پروتئینهای دخیل در انعقاد خون می‌باشند. بعد از هموگلوبین، کبد محل عمده ذخیره آهن می‌باشد ویتامین A, D, و B₁₂ نیز در کبد ذخیره می‌شوند. لذا کبد بدن را از کمبود این ویتامینها محافظت می‌کند. کبد بسیاری از

هورمونها، داروها و توکسین‌ها را تغییر داده و غیرفعال می‌سازد. این ترکیبات معمولاً به فرم غیرفعال درمی‌آیند که مسئول این عمل آنزیمهای موجود در اندوپلاسمیک رتیкулوم هیپاتوسیتها می‌باشد. بعضی از آنزیمهای اندوپلاسمیک رتیкулوم مسئول کونژوگه کردن ترکیبات با اسید گلوکورونیک گلیسین و گلوکاتینون می‌باشند. حاصل این ترکیبات افزایش حلالیت در آب می‌باشد که بتوانند از طریق کلیه دفع شوند.



شکل ۳۵: ساختمان شماتیک یک لوبول کبدی

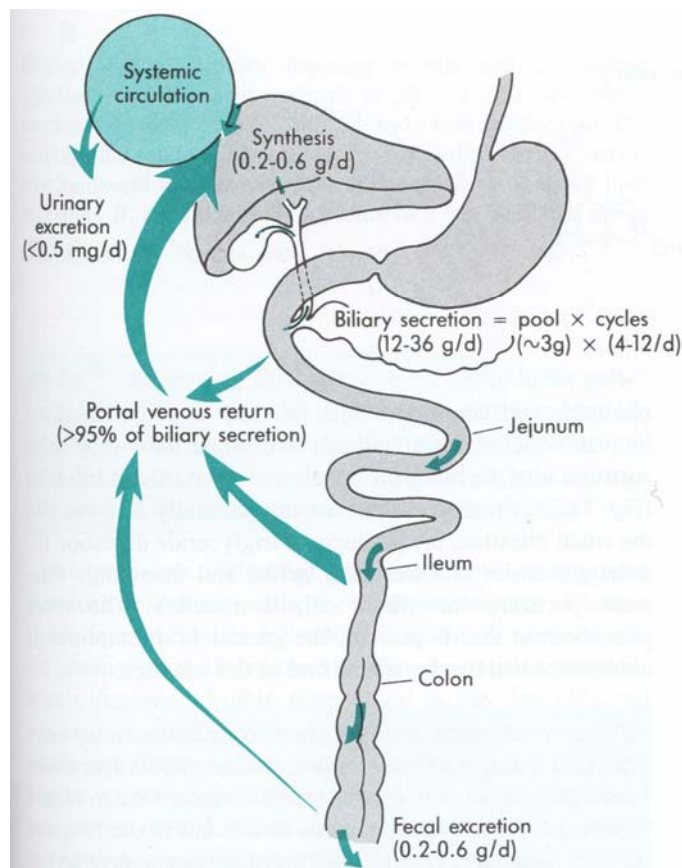
صفرا = از اعمال مهم کبد در دستگاه گوارش ترشح صفرا است. صفرا توسط هیپاتوسیتها تولید می‌شود. صفرا محتوی اسیدهای صفراوی، کلسترول، فسفولیپید و پیگمانهای صفراوی می‌باشد. این مواد توسط هیپاتوسیتها به کانالیکولها ترشح می‌شود به موازات این ترشحات مایع ایزوتونیکی نیز که غلظت الکترولیتهايش برابر پلاسما است ترشح می‌شود. ترشحات صفراوی کانالیکولها به مجاری بزرگتر و از آنجا به یک مجرای واحد و بزرگ صفراوی وارد می‌شوند. سلولهای اپی تلیال که در مجاری قرار دارند مایع آبکی و غنی از بیکربنات ترشح می‌کنند و در میزان حجم صفراوی که کبد را ترک می‌کند مشارکت دارند. عمل ترشحي کبد شبیه عمل اگزوکرینی پانکراس است. در هر دو اورگان (کبد و پانکراس) ترشح اولیه ایزوتونیک است و حامل موادی است که در اعمال گوارشی نقش دارند. سطوح سدیم، پتاسیم و کلر در این ترشحات نزدیک میزان پلاسمایی است. ترشح اولیه در هر دو بوسیله

CCK تحریک می‌شود. سلولهای اپی‌تلیال مجاری ترشحات اولیه را مودیفیه کرده و زمانی که بوسیله سکرترین تحریک می‌شوند تولید ترشحاتی آبکی و غنی از بیکربنات می‌کنند. در فواصل غذاها صفرا در کیسه صفرا جمع می‌شود. اپی‌تلیال کیسه صفرا نمک و آب را از صفرای ذخیره شده جدا می‌کند، اسیدهای صفراوی را ۵ تا ۲۰ برابر تغلیظ می‌کند. پس از صرف غذا کیسه منقبض می‌شود و محتویات را وارد دوازدهه می‌کند مهمترین عامل تحریک کیسه صفرا جهت تخلیه CCK می‌باشد. روزانه بین ۲۵۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌لیتر صفرا وارد دوازدهه می‌شود. اسیدهای صفراوی مسئول اموسیونه کردن چربیها می‌باشند به علاوه با تشکیل Mixed micelles موجب افزایش انتقال چربیهای هضم شده به سلولهای اپی‌تلیال می‌شوند لذا جذب چربی افزایش می‌یابد. سلولهای اپی‌تلیال بصورت فعال اسیدهای صفراوی را جذب می‌کنند بخصوص این جذب در ترمینال ایلئوم چشمگیرتر است. تنها ۱۰ تا ۲۰ درصد از اسیدهای صفراوی جذب نمی‌شوند و دفع می‌شوند. اسیدهای صفراوی برگشته به کبد توسط هپاتوسیتها گرفته می‌شوند و در پرورسهای هضم دوباره ترشح می‌شوند. اسیدهای صفراوی می‌توانند دو مرتبه یا بیشتر بر حسب نوع غذا به کبد برگردند که حاصل گردش خون انتروهپاتیک می‌باشد. تقریباً ۲۰٪ اسیدهای صفراوی روزانه از طریق روده دفع می‌شوند و دوباره توسط هپاتوسیتها ساخته می‌شوند.

اسیدهای صفراوی - اسیدهای صفراوی ۶۵٪ وزن خشک صفرا را تشکیل می‌دهند. سایر موادی که بوسیله هپاتوسیتها به صفرا ترشح می‌شود عبارت است از فسفولیپیدها ۲۰٪، کلسترول ۴٪، پروتئین ۵٪، بیلی‌روبین و پیگمانهای مربوطه ۰/۳٪. اسیدهای صفراوی بوسیله هپاتوسیتها از کلسترول ساخته می‌شوند. اسیدهای صفراوی اساسی عبارتند از اسیدهای صفراوی اولیه شامل اسید کولیک و اسید کنودی‌اکسی کولیک حضور گروه کربوکسیل و هیدروکسیل در اسیدهای صفراوی آنها را محلول در آب می‌سازد. باکتریهای موجود در مسیر گوارشی اسیدهای صفراوی اولیه را هیدروکسیله نموده و آنها را به اسیدهای صفراوی ثانویه تبدیل می‌کند. بدینصورت که اسید کولیک به دی‌اکسی کولیک اسید و کنودی‌اکسی کولیک اسید به لیتو کولیک تبدیل می‌شود. اسیدهای صفراوی با تورین و گلیسین کونژوگه می‌شوند که بسیار یونیزه بوده و محلول در آب می‌باشد. اسیدهای صفراوی کونژوگه شده تقریباً به طور کامل به صورت نمک کاتیونها سدیم حضور دارد و تحت عنوان نمکهای صفراوی نامیده می‌شود. نمکهای صفراوی آمفی‌پاتیک بوده و دارای دو سر آبدوست و آب‌گریز می‌باشند از اینرو در تشکیل میسل نقش دارند. مسیلهای اسید صفراوی زمانی تشکیل می‌شود که غلظت اسیدهای صفراوی از یک حد معینی تجاوز کند که این حد را Critical micelle concentration می‌نامند. بالای این غلظت هر اسید صفراوی به میسل ملحق می‌شود. اسیدهای صفراوی کونژوگه غلظت بحرانی پائین تری از اسیدهای صفراوی غیر کونژوگه دارند. بطور معمول غلظت اسیدهای صفراوی از غلظت بحرانی بیشتر است. هپاتوسیتها فسفولیپید، بخصوص Lecithin به اسیدهای صفراوی ترشح می‌کنند. کلسترول هم به صفرا ترشح می‌شود و این خود یکی از راههای دفع کلسترول می‌باشد.

بیلروبین - یکی از پیگمانهای صفراوی می‌باشد که در اثر شکسته شدن گلبولهای قرمز و از تبدیل قسمت پورفیرین هموگلوبین حاصل می‌شود. بیلروبین در پلاسما با آلبومین باند است. هپاتوسیتها بیلروبین را از خون می‌گیرند و آنرا به ترکیب گلوکوروبینده bilirubin glucuronides تبدیل می‌کند. در فاز روده‌ای عمده تخلیه کیسه صفرا رخ می‌دهد. قویترین محرک آن CCK می‌باشد. CCK از طریق گردش خون به کیسه صفرا می‌رسد موجب انقباض آن و Relax اسفنکتر ادی می‌شود بدین طریق محتویات کیسه صفرا وارد دوازدهه می‌شود. تحت شرایط نرمال میزان تخلیه کیسه صفرا جهت حفظ غلظت بحرانی اسیدهای صفراوی در دودنوم مناسب است.

عمل اسیدهای صفراوی اموسیونه نمودن چربی غذا و تشکیل میسل می‌باشد. در ایلئوم ۹۴٪ اسیدهای صفراوی باز جذب می‌شوند و از طرف ورید پورت به کبد می‌روند روزانه تا ۱۸ مرتبه اسیدهای صفراوی بدین ترتیب Recycle می‌شوند یعنی از روده جذب شده و مجدداً از طریق صفرا به روده ترشح می‌شوند. این عمل از طریق گردش خون Enterohepatic صورت می‌گیرد (شکل ۳۶).



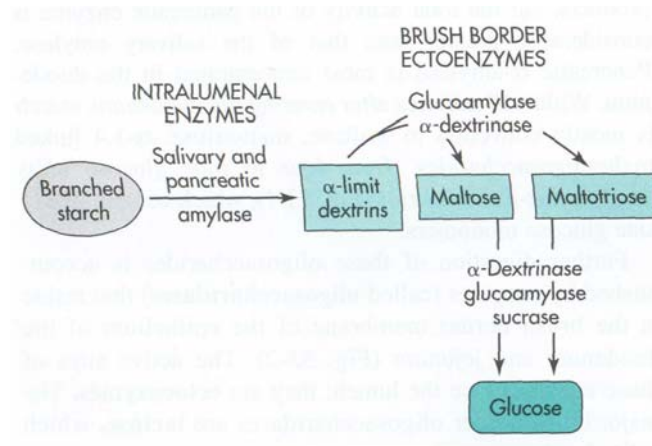
شکل ۳۶: جریان انتروهپاتیک

افزایش بیلی روبین در خون باعث هیپر بیلیروبینمی می گردد علائم آن بصورت زردی صلبیه چشم و پوست می باشد. همچنین پررنگ شدن ادرار و کمرنگ شدن مدفوع می تواند از نشانه های این افزایش باشد. علل مختلفی در پیدایش هیپر بیلیروبینمی دخالت دارند از جمله انسداد مجاری صفراوی، آسیب به سلولهای کبد بعضی از داروها، موارد فامیلی و ارثی نیز درگیر می باشند. هیپر بیلیروبینمی می تواند به دو نوع کونژوگه (مستقیم) و یا غیر کونژوگه (غیر مستقیم) تقسیم شود.

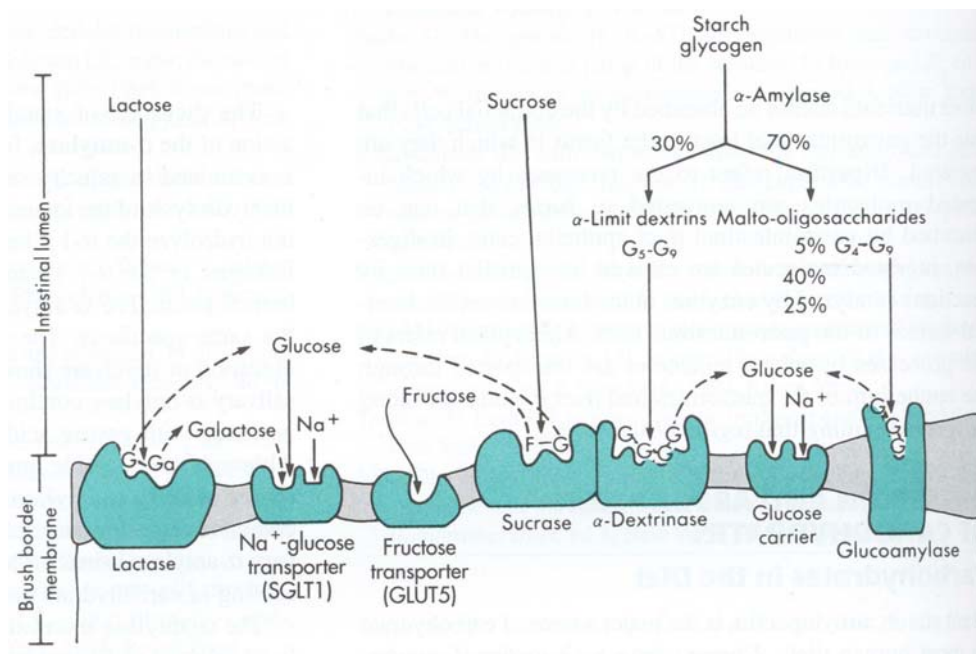
هضم کربوهیدراتها

نشاسته گیاهان، آمیلوپکتین اساسی ترین منبع کربوهیدرات رژیم های غذایی می باشد به جزء نشاسته، آمیلوز، سلولز و گلیکوژن از دیگر منابع کربوهیدرات می باشند. سوکروز و لاکتوز از دی ساکاریدهای اساسی در منابع غذایی می باشند و گلوکز و فروکتوز نیز از مهمترین مونوساکاریدهای رژیم غذایی می باشند. کربوهیدراتها منبع اصلی کالری هستند. هضم نشاسته در دهان توسط α آمیلاز یا پتیالین صورت می گیرد. عمل آمیلاز بزاقی تا زمانیکه غذا با اسید مخلوط شود ادامه می یابد. آمیلاز نشاسته را بطور کامل هضم نمی کند. آمیلاز در معده غیرفعال می شود لذا تغییری روی کربوهیدراتها صورت نمی گیرد. آمیلاز پانکراسی قویتر از آمیلاز بزاقی می باشد و نشاسته را به مالتوز، مالتوتریوز و α دکستترین تبدیل می کند (شکل ۳۷). در روده همچنین اولیگوساکاریدهای لیه بروسی سلولهای اپی تلیال مانند لاکتاز، سوکراز، α دکستریناز روی دی ساکاریدها اثر می گذارند لاکتاز قادر است لاکتوز را به گلوکز

و گالاکتوز تبدیل نماید، سوکراز موجب تبدیل سوکروز به فروکتوز و گلوکز می‌شود و α دکسترین‌ها یا ایزومالتاز دکسترین‌ها را می‌شکند. فعالیت این اولیگوساکاریدازها در دودنوم و قسمت بالایی ژژونوم بسیار زیاد است و فعالیت آنها در بقیه قسمتهای روده کاهش می‌یابد (شکل ۳۸).



شکل ۳۷: چگونگی شکسته شدن نشاسته توسط آمیلاز



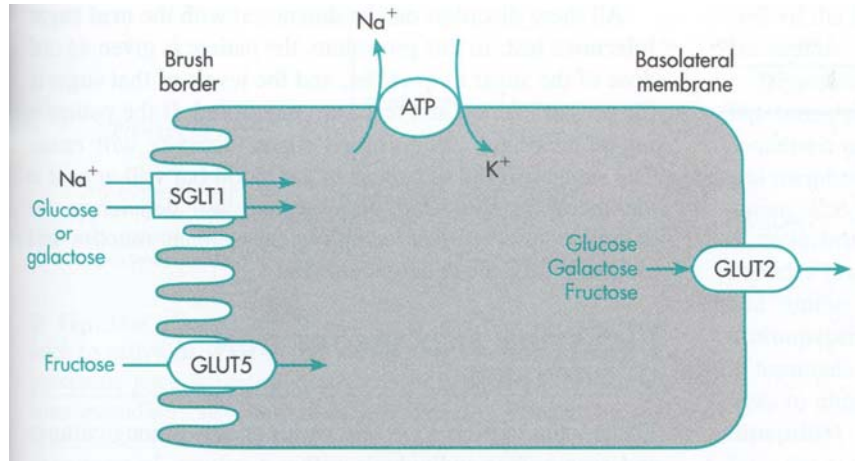
شکل ۳۸: اعمال اولیگوساکاریدازهای به بروسی

سندرم سوء جذب لاکتوز بیماری شایعی است که بعلت نقص ترشح آنزیم لاکتاز در روده می‌باشد این اختلال همراه است با عدم هضم و جذب لاکتوز. در نتیجه این اختلال هنگام عبور لاکتوز از کولون بعلت فعالیت باکتریها و متابولیزه نمودن لاکتوز گاز زیادی تولید شده، حرکات کولون افزایش یافته و در نهایت اسهال ایجاد می‌شود.

جذب کربوهیدراتها

دودنوم و ژژنوم بیشترین ظرفیت جذب قند را دارد. تنها مونوساکاریدهایی که قابل جذب می‌باشند عبارتند از گلوکز، گالاکتوز و فروکتوز.

گلوکز و گالاکتوز بوسیله یک کریبر پروتئینی (SGLT1) Sodium-glucose transport protein 1 توسط براش‌بورد سلولهای اپی‌تلیال گرفته می‌شود. گلوکز و گالاکتوز با یکدیگر جهت اتصال به کریبر دارند. ورود فعال گلوکز و گالاکتوز به سلولهای اپی‌تلیال روده در حضور Na^+ لومینال تحریک می‌شود. همانطور ورود سدیم از غشاء سلولها به داخل توسط گلوکز و گالاکتوز تحریک می‌شود (شکل ۳۹). گرادیان الکتروشیمیایی برای ورود سدیم توسط پمپ $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{ATPase}$ واقع در غشاء پلاسمایی سلولهای اپی‌تلیال ایجاد می‌شود. آنگاه گلوکز و گالاکتوز پس از ورود به طریق دیفوزیون تسهیل شده از غشاءهای پلاسمایی به مویرگهای موکوزال وارد می‌شود. فروکتوز با مکانیسم دیگری که مستقل از سدیم است وارد سلول می‌شود. کریبری که فروکتوز را انتقال می‌دهد GLUT5 می‌باشد که فقط در غشاء سلولهای اپی‌تلیال روده وجود دارد. فروکتوز از طریق این رسپتور وارد سلول می‌شود و از غشاء پلاسمایی با همان کریبر گلوکز و گالاکتوز یعنی GLUT2 وارد خون می‌شود.

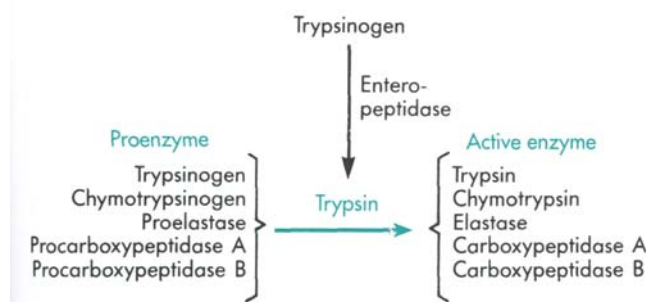


شکل ۳۹: باز جذب گلوکز، گالاکتوز و فروکتوز

هضم پروتئینها

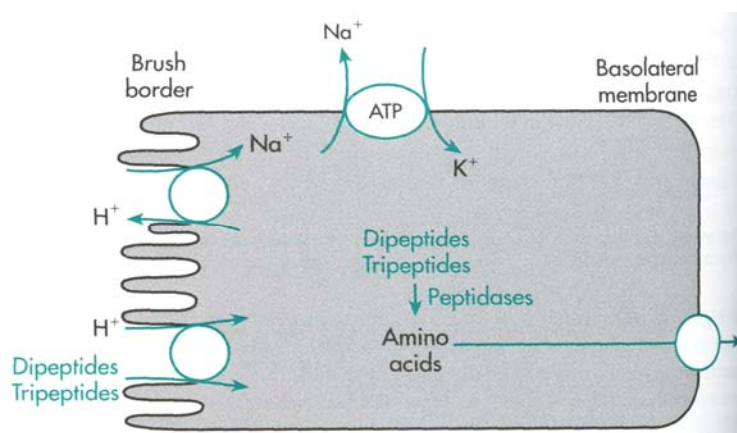
میزان پروتئین رژیم غذایی مابین فرهنگهای مختلف حتی مابین افراد دارای یک فرهنگ بسیار متغیر است. در انسان سالم تمام پروتئینهای خورده شده هضم و جذب می‌شود. حتی پروتئینهای موجود در ترشحات گوارشی و سلولهای اپی‌تلیال کنده شده هضم و جذب می‌شوند. میزان کمی پروتئین در مدفوع وجود دارد که منشاء آنها باکتریهای کولون، سلولهای کنده شده و پروتئینهای ترشحات موکوسی کولون می‌باشد. هضم پروتئینها در معده شروع می‌شود پسین که حاصل اثر اسید معده روی پپسینوژن می‌باشد

پیوندهای پپتیدی اسیدهای آمینه آروماتیک را هیدرولیز می‌کند. از هضم پروتئین توسط پپسین پلی‌پپتیدهای کوچک حاصل می‌شود. آنزیم دیگری که در معده روی مواد پروتئینی اثر می‌گذارد زلاتیناز است که ژلاتین را به فرم مایع درمی‌آورد. در معده شیرخواران نیز آنزیمی به نام رنین یا کیموزین حضور دارد که روی پروتئینهای شیر تأثیر می‌گذارد. در دودنوم و ژژنوم پروتئین‌های پانکراسی نقش اساسی را در هضم پروتئینی‌ها دارند. تریپسین، کیموتریپسین، کربوکسی پپتیداز A و B و الاستاز که بفرم غیرفعال در پانکراس تشکیل می‌شوند آنزیمهای پروتئولیتیک پانکراس می‌باشند. در روده تحت تأثیر enteropeptidase تریپسینوژن به تریپسین تبدیل می‌شود تریپسین بطور اتوماتیک تریپسینوژن را فعال می‌کند. تریپسین علاوه بر فعال کردن تریپسینوژن سایر آنزیمها را نیز فعال می‌نماید (شکل ۴۰). از بین این آنزیمها کربوکسی پپتیدازها قویتر عمل می‌کنند می‌توانند پپتیدها را تا حد اسید آمینه هیدرولیز نمایند. حدود ۵۰٪ پروتئین‌های خورده شده در دوازدهه هضم و جذب می‌شوند. برآش بوردر سلولهای اپی‌تلیال ناحیه دودنوم و بقیه قسمت‌های روده نیز دارای پپتیدازهایی می‌باشد که مهمترین آنها عبارت است از آمینوپپتیداز و دی‌پپتیداز. پپتیدازهای برآش بوردر اولیگوپپتیدهای حاصل از اثر آنزیمهای پانکراسی را به پپتیدهای کوچکتر و اسیدهای آمینه تبدیل می‌کنند. محصول نهایی هضم پروتئین حاصل از اثر آنزیمهای پانکراسی و پپتیدازهای لبه بروسی، پپتیدهای کوچک و اسیدهای آمینه می‌باشد. پپتیدهای کوچک شامل دی‌پپتیدها، تری‌پپتیدها و تتراپپتیدها سه تا چهار برابر بیشتر از اسیدهای آمینه تولید می‌شوند.



شکل ۴۰: چگونگی فعال شدن آنزیمهای پانکراسی در روده

جذب پروتئینها - پروتئینها و پپتیدهای بزرگ در انسان به مقدار زیادی جذب نمی‌شوند. میزان ناچیزی از پروتئین‌های لومینال توسط سلولهای M سیستم ایمنی ناحیه موکوزال برداشته می‌شود در نشخوار کنندگان و جوندگان و نه در انسان روده نوزادان تازه به دنیا آمده ظرفیت بالایی جهت جذب پروتئینهای ایمنی حاضر در کلستروم را بصورت اندوسیتوز دارد. این جذب بسیار حیاتی می‌باشد. بعد از شکسته شدن پروتئینها توسط آنزیمهای پانکراسی و پپتیدازهای برآش بوردر دی‌پپتیدها و تری‌پپتیدهای تولید شده از غشاء لومینال عبور کرده و به سلول می‌آیند. اختلاف پتانسیل الکتریکی شیمیایی یون H^+ دو طرف غشاء نقش مهمی در جذب پپتیدهای کوچک دارد. عملکرد Na^+-H^+ exchanger در غشاء لومینال یک فضای کوچک اسیدی نزدیک سطح برآش بوردر ایجاد می‌کند که موجب جذب دی و تری‌پپتید می‌شود (شکل ۴۱). میزان کل ورودی اسیدهای آمینه به شکل دی و تری‌پپتید بیشتر از میزان ورود آنها به شکل اسید آمینه می‌باشد. قسمت اعظم پپتیدهای کوچکی که وارد سلول اپی‌تلیال می‌شوند به اسیدهای آمینه تبدیل می‌شوند سپس جذب خون می‌گردند. ژژنوم جهت uptake دی و تری‌پپتید از ایلئوم فعالتر می‌باشد. ناحیه ایلئوم روده باریک جهت uptake اسیدهای آمینه از ژژنوم فعالتر می‌باشد. سیستم انتقال دهنده اسیدهای آمینه به داخل خیلی اختصاصی می‌باشد و برخی به سدیم وابسته بوده (شبهه کریهای انتقال دهنده گلوکز و گالاکتوز به سلول) و برخی نیز مستقل از سدیم می‌باشد. ناقلهای اسیدآمینه از غشاء پلاسمایی نیز به دو دسته وابسته به سدیم و مستقل از سدیم تقسیم می‌شود (جدول ۷).



شکل ۴۱: چگونگی جذب لیپیدها

Table-7

Transporter type	Preferred substrates
Na⁺-dependent	
B	Neutral amino acids
X _{AG} ⁻	Acidic amino acids
IMINO	Imino acids (proline and hydroxyproline)
Independent of Na⁺	
b ^{0,+}	Neutral and basic amino acids, cystine
y ⁺	Basic amino acids

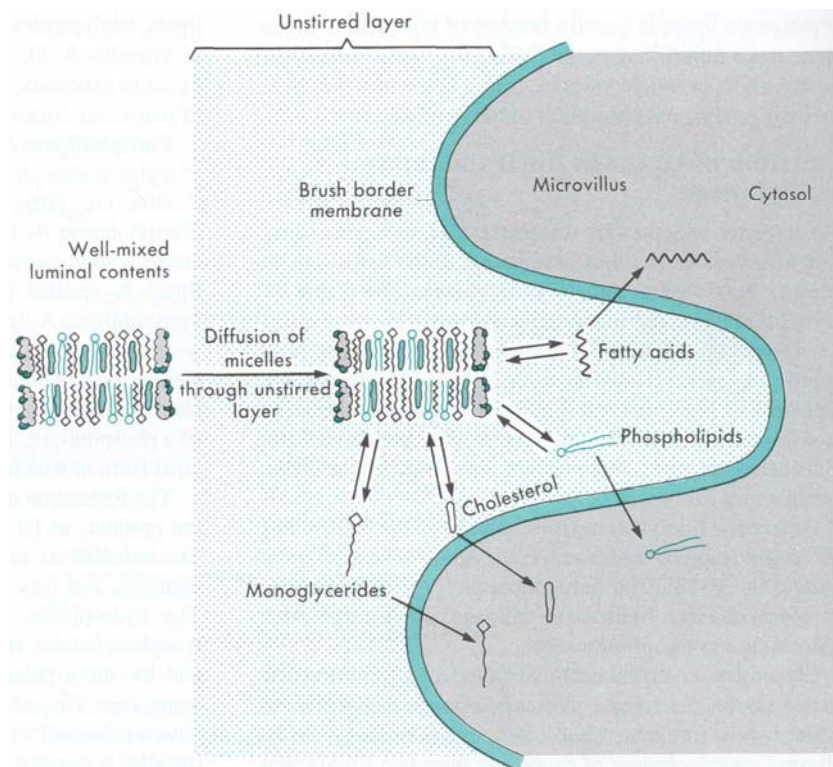
Transporter type	Preferred substrates
Na⁺-dependent	
A	Neutral amino acids, imino acids
ASC	Small neutral amino acids, especially alanine, serine, and cystine
Independent of Na⁺	
asc	Same as for ASC
y ⁺	Basic amino acids
L	Larger and hydrophobic neutral amino acids

جدول ۷: چگونگی انتقال اسیدهای آمینه از غشاء اپیکال و پلاسمائی سلول روده

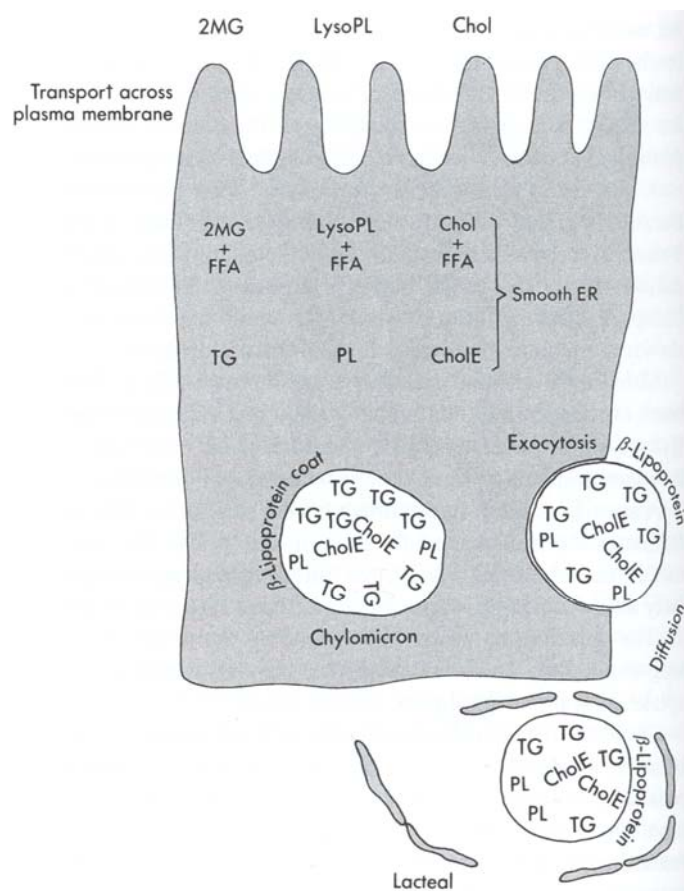
هضم چربیها - قسمت اعظم چربی در رژیمهای غذایی تری گلیسریدها می باشند ولی از سایر چربیها از قبیل مقادیر کمتری استرولها، استرهای استرول، فسفولیپیدها و کلسترول نیز نام می برند. هضم چربی از معده شروع می شود در معده لیپاز معدی بصورت معنی داری تری گلیسریدها را هیدرولیز می کند. این آنزیم در PH اسیدی فعال می باشد و از سلولهای غدد ناحیه فوندوس آزاد می شود. در روده لیپاز پانکراسی نقش مهمی دارد ولی زمانی تأثیرگذار است که چربیها بشکل ذرات چربی محلول در آب درآمده باشند. عمل emulsification لیپیدها سطح قابل دسترس را جهت هضم تا هزار برابر افزایش می دهد آنگاه لیپاز می تواند اثر خود را اعمال کند. در عمل امولسیونه نمودن چربی اسیدهای صفراوی به تنهایی نقش ضعیفی دارند ولی کمک لسیتین، مونوگلیسریدها، نمکهای یونیزه سدیم و حرکات روده باریک نقش مؤثری دارند. چربیهای امولسیونه شده قطر کمی دارند ولی دارای سطح زیاد و کشش سطحی کمی می باشد لذا آنزیمها می توانند به طور مؤثری روی آنها اثر بگذارند. پانکراس علاوه بر لیپاز دارای آنزیمهای لیپولیتیک مختلفی می باشد که مهمترین آنها عبارتند از Colipase, glycerol ester hydrolase, Phospholipase A و Cholesterol ester hydrolase. لیپاز پانکراسی توسط اسیدهای صفراوی غیرفعال می شود ولی کولیپاز موجود در شیرهای پانکراسی لیپاز را از اثر نمکهای صفراوی حفظ می کند. از اثر لیپاز روی چربی، اسید چرب و مونوگلیسرید حاصل می شود. آنزیم کلسترول استراز با اثر روی کلسترول استر آنرا به اسید چرب و کلسترول تولید می کند. از اثر فسفولیپاز A₂ روی فسفولیپیدها، اسید چرب و لیزوفسفولیپید حاصل می شود. اسیدهای صفراوی به کمک محصولات هضم شده چربی تشکیل میسل می دهند. میسلها در انتقال چربیهای هضم شده به غشاء براش بورد نقش مهمی دارند.

جذب چربی - میسلها نقش مهمی در جذب فرآورده های هضم شده چربی دارند. میسلها به قدر کافی جهت عبور از میکروویلهای براش بورد کوچک می باشند. سطح وسیعی از براش بورد شرایط جذب محتویات میسل را فراهم می آورد. دودنوم و ژژنوم جایگاه فعالی جهت جذب چربی می باشند. چربی موجود در مدفوع بصورت طبیعی از چربیهای خورده شده نمی باشد بلکه ناشی از باکتریهای کولون و سلولهای کنده شده لومن می باشد. اسیدهای چرب آزاد، مونوگلیسریدها و سایر محصولات هضم شده چربی خیلی سریع و بدون محدودیت از غشاء براش بورد وارد سلول می شوند زیرا دارای حلالیت بالایی در چربی می باشند (۴۲). کلسترول نیز وارد سلول می شود و در سیتوزول سلولهای اپی تلیال پروتئینهای باند شونده به اسید چرب وجود دارد انواعی از آن به کلسترول، مونوگلیسرید و لیزوفسفولیپید نیز باند می شود. اتصال پروتئین به لیپیدها در داخل سلول مانع تولید oil droplet در سیتوزول می شود در ضمن چربیها را از براش بورد به رتیلولوم اندوپلاسمیک صاف می برد. چربیها مجدداً Reesterify می شوند. این چربیهای تازه ساخته شده در رتیلولوم اندوپلاسمیک تجمع می یابند و تشکیل Prechylomicrons را می دهند. پری شیلومیکرونها از رتیلولوم اندوپلاسمیک به دستگاه گلژی آمده و طی تغییراتی تشکیل Chylomicrons را می دهند. از آنجائیکه مولکولهای شیلومیکرون بزرگ است و نمی تواند از غشاء پلاسمایی عبور کند وارد Lacteal می شود. شیلومیکرون روده را از طریق لنف ترک می کند و از طریق Thoracic duct به گردش خون وردی جریان می یابد (شکل ۴۳).

شیلومیکرونها مولکولهای بزرگی می باشند. هر زمان که میزان زیادی چربی جذب می شود شیلومیکرون بزرگتری تشکیل می گردد. جذب کم چربی موجب تشکیل شیلومیکرونهای کوچک می شود. ۹۰٪ شیلومیکرون را تری گلیسریدها، ۵٪ فسفولیپید، آپوپروتئین و کلسترول هر کدام ۱٪ شیلومیکرون را تشکیل می دهند. در نبود چربی در روده، سلولهای اپی تلیال روده تشکیل شیلومیکرون نمی دهند بلکه Very-Low-density lipoproteins (VLDL) ساخته و به لنف روده رها می کنند. VLDL از شیلومیکرون کوچکتر بوده و تری گلیسرید کمتری دارد (۶۰٪).



شکل ۴۲: جذب چربی از غشاء اپی کال سلولهای روده



شکل ۴۳: ساخت مجدد چربی در داخل سلول روده

سوء جذب چربیها در اثر بیماریهایی مانند نارسائی پانکراس، پانکراتیت، بیماری انسدادی کبد و اختلال در مخاط روده کوچک بعلت اسهال مزمن ایجاد می‌شود. بیماری سیلیاک بعلت اشکال در تشکیل شیلومیکرون در سلولهای انتروسیت روده و همچنین بعلت بیماری آبتالیوپروتئینی و اشکال در انتقال شیلومیکرون از انتروسیت به مجاری لنفاوی ایجاد می‌شود.

بیمار پسر ۲۰ ساله‌ای است که با اسهال حجیم، چرب و بد بو به مدت یک سال مراجعه کرده است. طی این مدت ۱۲ کیلوگرم کاهش وزن داشته است. اسهال یک تا دو بار در روز بوده و بدون درد شکم می‌باشد. در معاینه بیمار لاغر و رنگ‌پریده است. در آزمایشات کم‌خونی، فقر آهن دارد. فسفر و کلسیم و پروتئین‌های سرم نیز پایین و در آزمایش مدفوع ۹ گرم چربی در مدفوع ۲۴ ساعته دیده شده است. ترانزیت روده باریک ضخامت چین‌های روده باریک را نشان داده و در آندوسکوپی و بیوپسی روده باریک صاف شدن ویلوس‌های روده گزارش شده است. با احتمال بیماری سلیاک یا حساسیت به گلوتن آزمایشات سرولوژی انجام شده که تشخیص را قطعی کرده است رژیم بدون گلوتن به بیمار داده شد و بهبود یافت.

بیمار مرد ۵۵ ساله ای است که با سابقه دردهای شدید و مزمن شکمی که اخیراً با اسهال چرب و کاهش وزن مراجعه نموده است سابقه مصرف طولانی مدت الکل را دارد. در آزمایشات بیست گرم چربی در مدفوع ۲۴ ساعته دارد، رادیوگرافی ساده شکم و سی‌تی‌اسکن شکم کلسیفیکاسیون در پانکراس دیده شده است. با تشخیص نارسائی پانکراس با علت پانکراتیت مزمن درمان با رژیم مناسب و آنزیم‌های پانکراس شروع شد.

بیمار مرد ۴۵ ساله مجروح جنگی هستند که به علت ترومای شکمی چند سال قبل قسمتی از ژژنوم و ایلئوم وی برداشته شده است با اسهال و کاهش وزن مراجعه نموده و با توجه به شرح حال و آزمایشات نامبرده با تشخیص سندرم روده کوتاه تحت درمان مناسب قرار گرفت.

بیمار مورد شناخته شده اسکرودرمی سیستمیک می‌باشد که با اسهال چرب مراجعه کرده است. در آزمایشات چربی مدفوع ۹ گرم در ۲۴ ساعت و رادیوگرافی روده باریک دیلاتاسیون قوس‌های روده را نشان می‌دهد با توجه به شرح حال احتمال رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده باریک مطرح شده است این رشد بیش از حد باکتریها با سبب دگنژوکه شدن املاح صفراوی و غیر فعال شدن آن‌ها در لومن روده گشته متعاقباً هضم و جذب چربی‌ها مختل می‌شوند با درمان آنتی‌بیوتیکی علائم گوارش بیمار کنترل شد. شرح حال‌های فوق مشخص کننده بیماری است که یا به علت اشکال در سطح جذبی روده باریک یا اشکال در هضم غذا دچار سوء جذب و عوارض آن شده‌اند که یکی از مهمترین علائم آن‌ها اشکال در جذب چربی و در نتیجه اسهال چرب و یا استئاتوره می‌باشد.

علل سوء جذب

علل سوء جذب با توجه به فیزیولوژی جذب متنوع و متعدد می‌باشد و بسیاری از بیماری‌های مخاطی روده باریک و یا جدار آن و یا بیماری‌های پانکراس و کبد باعث اختلال در هضم و جذب می‌شوند و به طور خلاصه علل سوء جذب عبارتند از:

I. هضم ناکافی

۱. نارسایی پانکراس مثل پانکراتیت مزمن و بیماری فیبروکسیستیک پانکراس
۲. گاسترکتومی
۳. کاهش غلظت اسیدهای صفراوی (اختلال در تشکیل مسیل)
مثل بیماری‌های کبدی، رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده در جریان اختلالات حرکتی روده یا فیستول‌های روده باریک که باکتری‌ها باعث دگتزوکه شدن املاح صفراوی و غیرفعال شدن آن‌ها می‌شوند.

II. اختلال در جذب

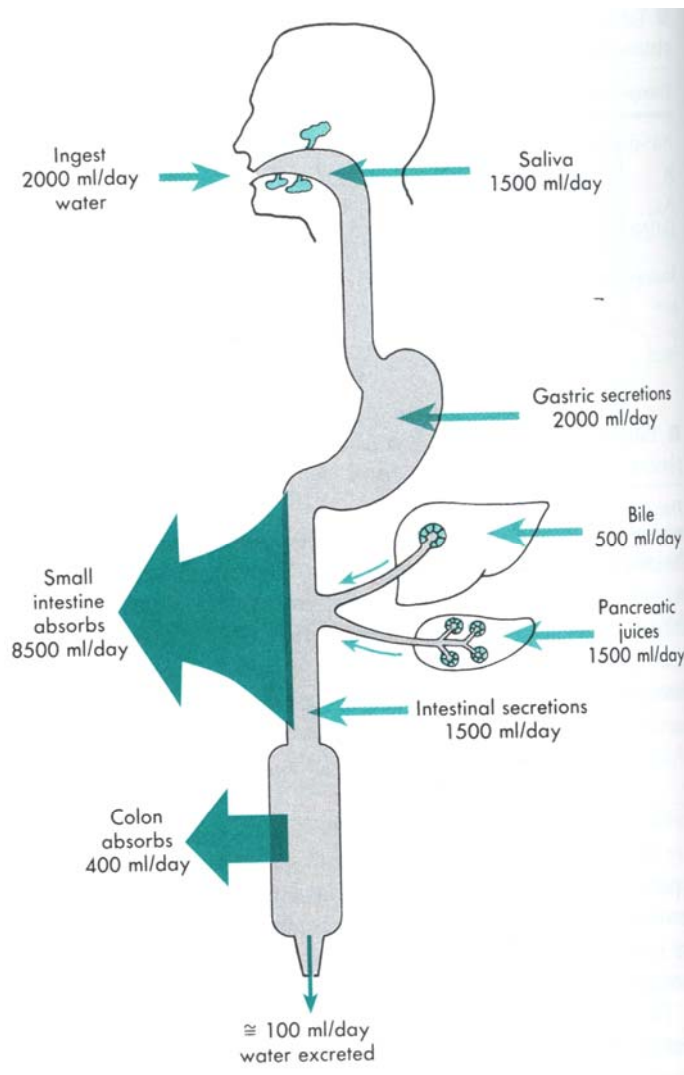
۱. بیماری‌های مخاط روده باریک مثل سلیاک، لنفوم، ویپل
 ۲. سندرم روده کوتاه
 ۳. اختلالات آنزیمی و ژنتیکی مثل کمبود لاکتوز
- علائم سوء جذب بسیار متنوع می‌باشد و برحسب کمبود مواد مختلف که در بدن ایجاد می‌شود علائم نیز متفاوت و متعدد است به علت کاهش جذب ویتامین‌های محلول در چربی A-D-E-K علائم اختلال انعقادی و شب‌کوری و علائم کمبود کلسیم، استئومالاسی نیز ایجاد می‌شود و با پیشرفت بیماری ادم و حتی آسیت نیز در اثر کمبود پروتئین به علائم ممکن است اضافه شود. تشخیص به طور کلی بر حسب تاریخچه و علائم بالینی اندازه‌گیری چربی مدفوع رادیوگرافی روده باریک، آندوسکوپی و بیوپسی روده باریک، بررسی پانکراس با CT اسکن و تست‌های اختصاصی بررسی عملکرد پانکراس و کبد میسر است و درمان با توجه به علت بیماری متفاوت است.

باز جذب آب و نمک

در شرایط طبیعی ۹۸٪ آب و یونهای موجود در غذا و ترشحات سیستم گوارش جذب می‌شود. برآیند حرکت آب و یونها از جهت لومن به خون می‌باشد.

باز جذب آب

روزانه ۲ لیتر آب خورده می‌شود و تقریباً حدود ۷ لیتر نیز به دستگاه گوارش ترشح می‌شود. فقط ۱۰۰ میلی‌لیتر در روز از طریق مواد زائد دفع می‌شود. لذا مسیر گوارشی روزانه تقریباً ۹ لیتر آب را جذب می‌کند. جذب آب در دودنوم بسیار ناچیز است در این ناحیه آب جهت ایزوتونیک نمودن کیموس به آن اضافه می‌شود زیرا کیموسی که معده را ترک می‌کند اغلب مواقع هیپرتونیک است. همچنین فعالیت آنزیمی در دوازدهه موجب تغییرات اسموتیک می‌شود لذا آب از خون به طرف لومن حرکت می‌کند. قسمت اعظم جذب آب در روده باریک در نواحی ژژونوم (بیشتر) و ایلئوم (کمتر) روی می‌دهد. جذب آب در کولون نسبتاً کم است و روزانه حدود ۴۰۰ میلی‌لیتر می‌باشد (شکل ۴۴)

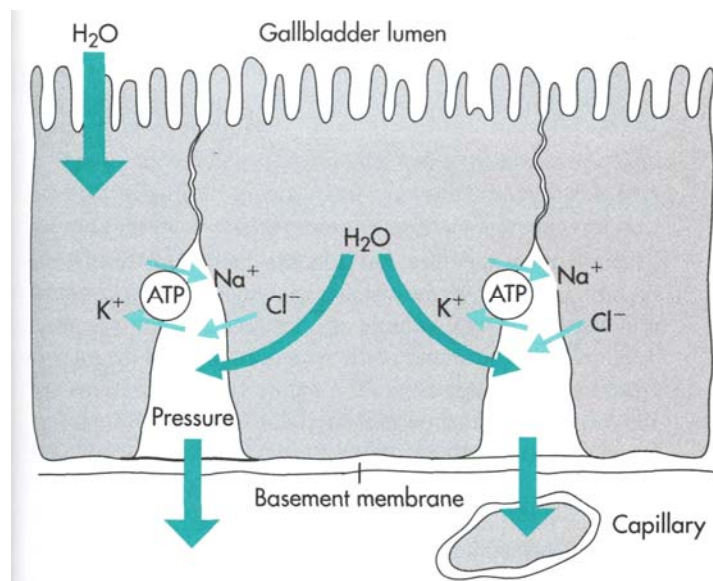


شکل ۴۴: وضعیت آب در سیستم گوارش

مکانیسم جذب آب

بازجذب آب بستگی به یونهای Na^+ و Cl^- دارد. در شرایط طبیعی جذب آب در روده باریک در عدم وجود اختلاف فشار اسمتیک بین لومن و خون صورت می‌گیرد. بازجذب آب در کولون در خلاف جهت گرادیان فشار اسمتیک است. مکانیسم جذب آب تحت عنوان **Standing gradient osmosis** نامیده می‌شود (شکل ۴۵). در این مکانیسم انتقال فعال Na^+ به فضاهای جانبی بین سلولی بوسیله فعالیت پمپ $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{ATPase}$ غشاء پلاسمایی مجاور غشاء موکوزال (apical) نقش اساسی دارد. Cl^- نیز به فضای بین سلولی انتقال می‌یابد تا الکترونوترالیتی حفظ شود. از اینرو غلظت NaCl در فضای بین سلولی نزدیک غشاء اپ کال افزایش یافته و سبب جریان آب از لومن و سلولهای اپی تلیال مجاور به این فضا می‌شود. آب موجب اتساع فضاهای بین سلولی شده و منجر به جابجایی آن به طرف غشاءهای پلاسمایی و ورود آن به خون می‌شود.

از آنجائیکه بیشتر جذب آب در عدم اختلاف فشار اسمتیک بین سلولهای موکوزا و خون صورت می‌گیرد، بازجذب نهایی محصولات هضم شده پروتئینی و قندی در بازجذب آب نقش مهمی دارند و امکان جذب بیشتر آب را فراهم می‌آورند. نقش **aquaporine** یا کانالهای انتقال آب در جذب آب از روده مشخص نیست. اطلاعات حاکی از آن است که **SGLT1** که عامل هم انتقالی سدیم و گلوکز از غشاء اپی کال سلول اپی تلیال می‌باشد قادر است حدود ۲۵۰ ملکول آب را از لومن به سیتوزول به ازاء هر بار عبور گلوکز از لومن به سیتوزول جذب کند.



شکل ۴۵: مکانیسم جذب آب در روده

جذب Na^+

Na^+ در سرتاسر روده جذب می‌شود (جدول ۸). Na^+ از غشاء برآش‌بوردر در جهت گرادیان الکتروشیمیایی وارد سلول اپی‌تلیال می‌شود و از غشاء‌های پلاسمایی توسط $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ وارد خون می‌شود. محتویات روده باریک نسبت به پلازما ایزوتونیک می‌باشد از اینرو میزان Na^+ در هر دو محیط برابر است لذا در شرایط طبیعی جذب Na^+ در نبود گرادیان غلظتی معنی‌دار نیز روی می‌دهد. بیشترین میزان جذب Na^+ در ژژونوم اتفاق می‌افتد. در این ناحیه به علت حضور گلوکز، گالاکتوز و اسیدهای آمینه خنثی جذب Na^+ افزایش می‌یابد. پروتئین انتقال‌دهنده سدیم با قند و اسید آمینه یکی است. ورود غیرفعال سدیم به داخل سلول انرژی لازم جهت ورود قند و اسید آمینه را فراهم می‌آورد Na^+ هم به نوبه خود جذب قندها و اسیدهای آمینه را افزایش می‌دهد. میزان جذب سدیم در ایلئوم ناچیز است. جذب Na^+ بصورت بسیار کمی بوسیله قندها و اسیدهای آمینه انجام می‌شود. Na^+ در ایلئوم و کولون به صورت فعال جذب می‌شود. بطوریکه میزان سدیم محتویات لومن در این نواحی بسیار پائین و در حد 25mM می‌باشد در صورتیکه میزان آن در پلازما 120mM می‌باشد.

جذب Cl^- و HCO_3^-

در قسمتهای ابتدایی دودنوم HCO_3^- به لومن ترشح می‌شود. در ژژونوم میزان جذب Cl^- و HCO_3^- بسیار زیاد است حتی در انتهای ژژونوم قسمت اعظم بیکربنات‌های موجود در ترشحات پانکراس و کبد جذب می‌شود. در ناحیه ایلئوم Cl^- جذب و HCO_3^- ترشح می‌شود. اگر غلظت HCO_3^- در لومن ایلئوم از حدود 45mM افزایش یابد میزان جذب بیشتر می‌شود. در کولون چگونگی انتقال این یونها مشابه انتقال در ایلئوم می‌باشد یعنی Cl^- جذب و HCO_3^- ترشح می‌شود.

جذب و ترشح K^+

در ژژونوم و ایلئوم K^+ جذب می‌شود. با کاهش حجم محتویات روده به علت جذب آب K^+ تغلیظ می‌شود لذا نیروی لازم جهت حرکت K^+ از روده به خون فراهم می‌شود. در کولون K^+ می‌تواند هم ترشح و هم جذب گردد. زمانیکه غلظت لومینال K^+ کمتر از 25mM می‌شود ترشح صورت می‌گیرد و زمانیکه بیشتر از 25mM می‌شود جذب اتفاق می‌افتد. در شرایط طبیعی K^+ در کولون ترشح می‌شود. ترشح پتاسیم به صورت فعال می‌باشد. جدول ۸

Table-8

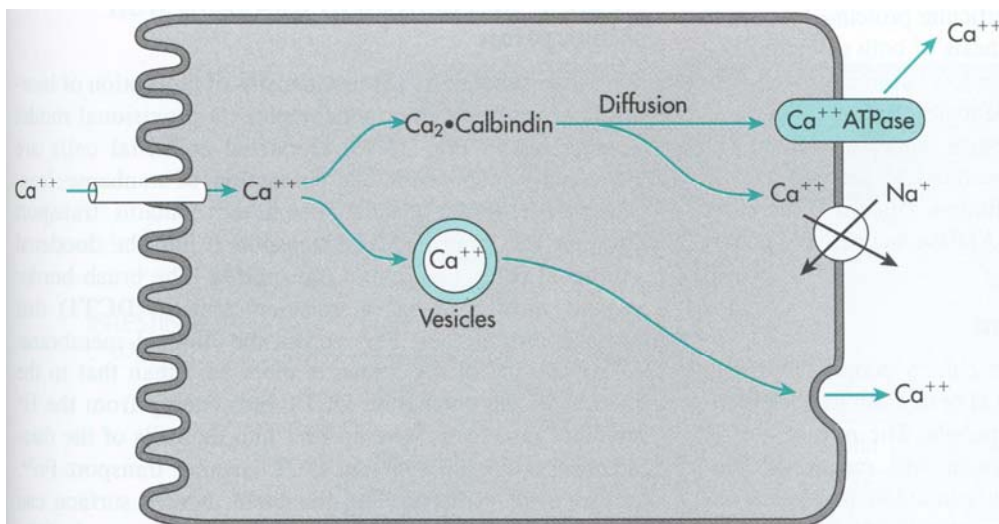
Segment of intestine	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
Jejunum	Actively absorbed; absorption enhanced by sugars, neutral amino acids	Passively absorbed when concentration rises because of absorption of water	Absorbed	Absorbed
Ileum	Actively absorbed	Passively absorbed	Absorbed, some in exchange for HCO ₃ ⁻	Secreted, partly in exchange for Cl ⁻
Colon	Actively absorbed	Net secretion occurs when (K ⁺) concentration in lumen <25 mM	Absorbed, some in exchange for HCO ₃ ⁻	Secreted, partly in exchange for Cl ⁻

جدول ۸: انتقال یونها در قسمتهای مختلف روده

باز جذب کلسیم - کلسیم بوسیله تمام قطعات روده نسبتاً جذب می‌شود. کلسیم با آنیونهای موجود در غذا مانند فیتات، فسفات و اکسالات تشکیل نمکهای نامحلول می‌دهد. این نمکها در PH پائین محلول می‌شوند. اسید معده نقش مهمی در جذب کلسیم دارد. قسمت اعظم کلسیم در قسمتهای ابتدای روده جذب می‌شود. ریت جذب کلسیم از سایر یونهای دو ظرفیتی بیشتر است. معه‌ها باز هم از جذب سدیم ۵۰ بار آهسته‌تر است. توانایی جذب کلسیم توسط روده تنظیم شده است. حیواناتیکه رژیمهای کم کلسیم دریافت می‌کنند توانایی جذب کلسیم در آنها افزایش می‌یابد. جذب روده‌ای کلسیم بوسیله ویتامین D تحریک می‌شود. پاراتورمون با افزایش ریلیز فرم فعال ویتامین D از کلیه جذب روده‌ای کلسیم را افزایش می‌دهد.

مکانیسم سلولی جذب کلسیم

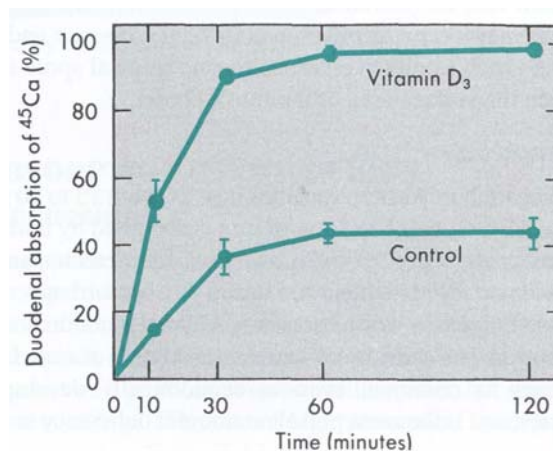
غشاء برآش بوردر - مکانیسم سلولی جذب کلسیم توسط سلولهای اپی‌تلیال روده در (شکل ۴۶) نشان داده شده است. کلسیم در جهت گرادیان الکتریکی شیمیایی از طریق کانالهای کلسیمی واقع در غشاء برآش بوردر به سیتوزول می‌آید. در سیتوزول سلولهای اپی‌تلیال روده پروتئینهایی حضور دارند به نام Calbindins که در جذب کلسیم نقش مهمی دارند. اتصال کلسیم به کالبدین مانع از تشکیل نمکهای نامحلول کلسیم آزاد با آنیونهای داخل سلولی می‌شود. کلسیم همچنین از سیتوزول به وزیکولهای غشاء نیز انتقال می‌یابد. کلسیم وزیکولی بفرم اگزوسیتوز از غشاء پلاسمایی خارج می‌شود. کالبدین انتقال کلسیم وزیکولی را از طریق اگزوسیتوز افزایش می‌دهد.



شکل ۴۶: مکانیسم جذب کلسیم

غشاء پلاسمایی - غشاء پلاسمایی دو پروتئین جهت انتقال کلسیم در خلاف جهت گرادیان الکتریکی شیمیایی دارد. یکی $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ و دیگری $\text{N}^{a+} - \text{Ca}^{2+}$ exchanger. انتقال کلسیم از طریق $\text{N}^{a+} - \text{Ca}^{2+}$ exchanger مؤثرتر می‌باشد بخصوص در مواقعی که کلسیم داخل سلول بسیار بالا است در صورتیکه $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ مکانیسم اساسی خروج کلسیم از سلول در مواقع کاهش کلسیم داخل سلولی است. اتصال کلسیم به کالیندین فعالیت $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ را تحریک می‌کند.

نقش ویتامین D - جذب کلسیم از روده بصورت طبیعی به ویتامین D نیاز دارد. ویتامین D روی هر یک از فازهای جذب کلسیم بوسیله سلولهای اپی تلیال نقش محرک دارد. عبور کلسیم از غشاء براش‌بورد، حرکت در سیتوزول و سپس خروج از غشاء پلاسمایی همگی به ویتامین D نیاز دارند. ویتامین D ساخت کالیندین‌ها را تحریک می‌کند. سطوح کالیندین با میزان ظرفیت روده جهت جذب کلسیم مرتبط است. همچنین ویتامین D سبب افزایش $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ در غشاء پلاسمایی شده و میزان خروج کلسیم را از سلول روده به خون افزایش می‌دهد (شکل ۴۷).



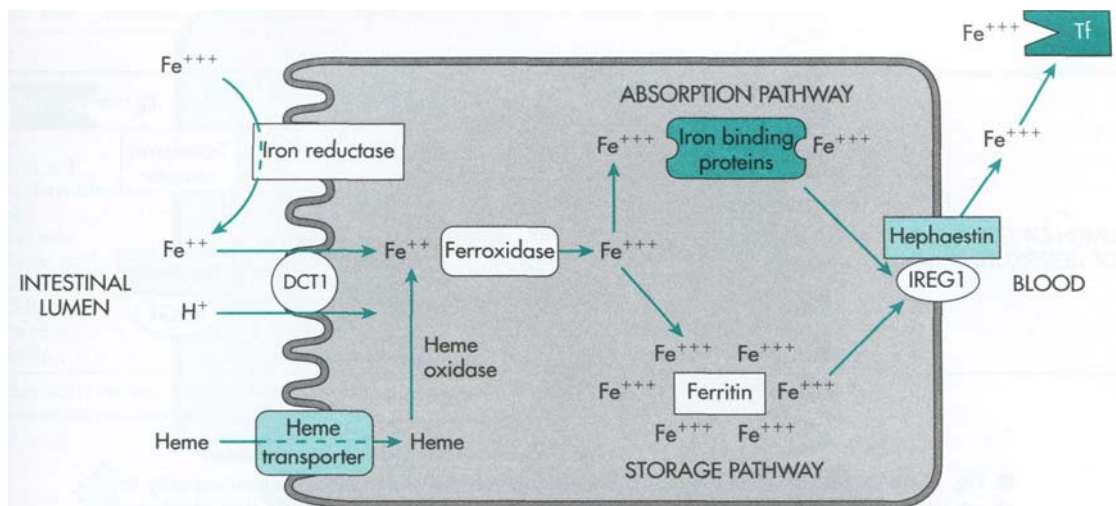
شکل ۴۷: اثر ویتامین D روی جذب کلسیم

مشکلات جذب کلسیم - جذب کلسیم در افراد مسن کاهش می‌یابد. این امر ممکن است به علت سطوح پائین ویتامین D و یا عدم پاسخ‌دهی به ویتامین D در افراد پیر باشد. به علت نقش مهم اسید معده روی جذب کلسیم، عواملی که ترشح اسید را مهار می‌کند موجب صدمه به جذب کلسیم می‌شود. همچنین در بیماریهای التهابی دستگاه گوارش مانند gluten enteropathy، Tropical sprue جذب کلسیم مختل می‌شود.

کمبود کلسیم ممکن است بصورت کمبود دریافت از طریق غذا کمبود ویتامین D و کم کاری غدد پاراتیروئید بوجود آید. تظاهرات بالینی آن بصورت راشیتیس (اشکال در مینرالیزاسیون صفحه رشد در انتهای استخوانهای بلند در محل مچ دست و پا بصورت پهن شدن) خود را نشان می‌دهد. ویا به صورت استئومالاسی (تغییر شکل استخوانهای تنه در اثر دمینرالیزاسیون) می‌باشد. تمام کودکان مبتلا به راشیتیس استئومالاسی نیز دارند ولی مبتلایان به استئومالاسی راشیتیس ندارند. ابتلا به استئومالاسی در تمام سنین عمر ممکن است.

جذب آهن - رژیمهای غذایی در غرب روزانه شامل ۱۵ تا ۲۰ میلی‌گرم آهن می‌باشد که تنها ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم آن در مردها و ۱ تا ۱/۵ میلی‌گرم آن در زنها در سنین قبل از یائسگی قابل جذب می‌باشد خونریزی جذب آهن را افزایش می‌دهد. بچه‌ها در سنین رشد و زندهای حامله دارای قدرت جذب زیادی از آهن می‌باشند. جذب آهن محدود می‌باشد. علت آن تشکیل نمکهای نامحلول با آنیونهایی مانند هیدروکسید، فسفات و بیکربنات حاضر در روده می‌باشد. آهن همچنین با سایر موادی که غالباً در غذا وجود دارد مانند فیتات، تانن و فیبرهای موجود در غلات نیز تشکیل کمپلکس‌های نامحلول می‌دهد. البته این کمپلکسها در PH پائین محلول می‌شوند. لذا اسید معده در افزایش جذب آهن نقش دارد. اسید آسکوربیک نیز با آهن تشکیل فرم محلول داده و از تشکیل فرم نامحلول جلوگیری می‌کند. تمایل Fe^{2+} به تشکیل کمپلکسهای نامحلول از Fe^{3+} کمتر است و لذا Fe^{2+} بهتر از Fe^{3+} جذب می‌شود. آهن نسبتاً جذب می‌شود. حدود ۱۵٪ Heme خورده شده جذب می‌شود. آنزیمهای پروتئولیتیک موجب آزاد شدن گروه Heme از پروتئینهای لومن می‌شوند و Heme وارد سلول می‌شود. در سلول اپی‌تلیال آهن از آن جدا می‌شود. آنزیم Heme oxygenase در این واکنش نقش دارد. این واکنش در محدود نمودن جذب آهن نقش مهمی دارد.

مکانیسم سلولی جذب آهن - یافته‌ها در مورد مکانیسم‌های جذب آهن inorganic و یا non heme ناقص است. مدلی را در این مورد ارائه می‌دهند که در شکل ۴۸ نشان داده شده است. سلولهای اپی‌تلیال دودنوم مسئول جذب آهن non heme می‌باشد. در غشاء برآش‌بورد پروتئین‌هایی قرار دارند که به Fe^{2+} باند شده و آنرا به داخل سلول اپی‌تلیال می‌آورند. Fe^{3+} انتقال نمی‌یابد. همچنین در غشاء برآش‌بورد پروتئین دیگری حضور دارد که $DCT1$ نامیده می‌شود. این پروتئین بصورت هم‌انتقالی آهن و H^+ را از لومن وارد سلول می‌نماید. در سیتوزول Fe^{2+} اکسید شده و به Fe^{3+} تبدیل می‌شود، سپس به پروتئینی به نام Cytosolic Iron – binding proteins متصل می‌شود و از تبدیل Fe^{3+} به ترکیبات نامحلول جلوگیری می‌گردد. Fe^{3+} از سیتوزول به غشاء پلاسمایی می‌رود. ترانسپورتری که مسئول این انتقال می‌باشد $IREG1$ نامیده می‌شود. آهن در خون به پروتئین دیگری به نام Transferrin متصل می‌شود. سلولهای نقاط دیگر بدن که آهن را از خون می‌گیرند رستورهایی در غشاء دارند که به کمپلکس آهن - ترانسفرین متصل می‌شود و آهن را به روش receptor – mediated endocytosis به داخل می‌آورد.



شکل ۴۸: جذب آهن از روده

تنظیم جذب آهن

جذب آهن در ارتباط با نیاز بدن به آهن صورت می‌گیرد. در کمبود مزمین آهن و یا پس از خونریزی، دودنوم و ژژنوم ظرفیت خود را برای جذب آهن افزایش می‌دهند. روده همچنین بدن را از جذب زیادی آهن حفظ می‌کند. مهمترین مکانیسم پیشگیری از جذب آهن زیادی اتصال غیرقابل برگشت آهن به Ferritin در سلول اپی‌تلیال است. آهن متصل به فریتین نمی‌تواند به خون

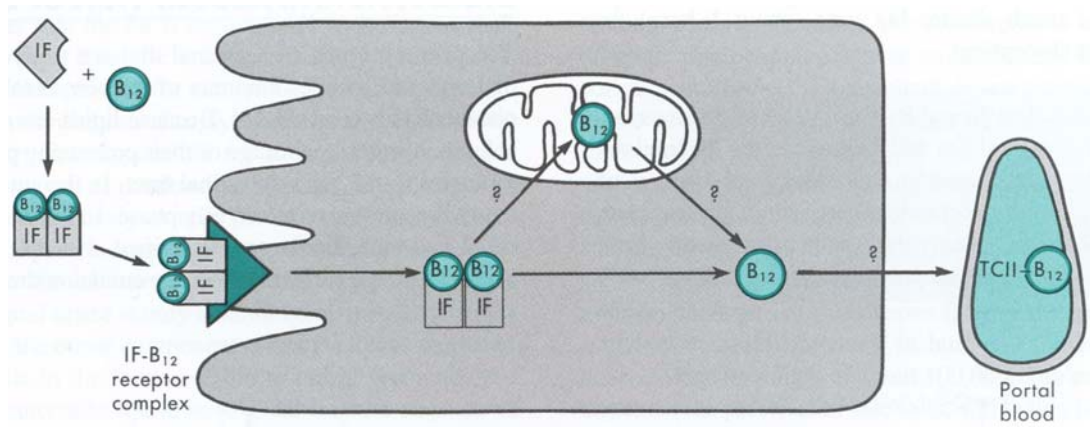
برود ولی می‌تواند از طریق لومن به هنگام دفع سلولهای کنده شده به مواد دفعی ترشح شود. آپوفیرینین Apoferritin که جزء پروتئین ferritin می‌باشد مشخص کننده میزان به دام افتادن آهن در این ذخیره غیرقابل جذب می‌باشد.

بازجذب ویتامینهای محلول در آب

بیشتر ویتامینهای محلول در آب بوسیله مکانیسم دیفوزیون ساده جذب می‌شوند. برخی از ویتامینهای محلول در آب با مکانیسم انتقال فعال ثانویه و وابسته به سدیم جذب می‌شوند.

جذب ویتامین B₁₂ - ویتامین B₁₂ یا Cobalamin و مشتقات فعال فیزیولوژیک آن مانند methylcobalamin و adenosylcobalamin جهت بلوغ گویچه‌های قرمز ضروری است. در نبود ویتامین B₁₂ به میزان کافی بلوغ گویچه به تأخیر افتاده و کمی خونی بدخیم (Pernicious anemia) ایجاد می‌شود. به علت اهمیت این ویتامین در پزشکی تحقیقات زیادی روی جذب آن صورت گرفته است.

باکتریهای روده نیز تا حدودی ویتامین B₁₂ و گروه ویتامینهای B را می‌سازند ولی سلولهای اپی‌تلیال کولون فاقد مکانیسم خاص برای جذب آنها می‌باشد. ویتامین B₁₂ به میزان زیادی در کبد ذخیره می‌شود. این ذخیره حتی در صورت قطع جذب نیز بین سه تا ۶ سال دوام دارد. بیشتر ویتامین B₁₂ موجود در غذا به پروتئینها باند است. در خلال فاز معدی هضم پروتئینها بوسیله پپسین، ویتامین B₁₂ آزاد می‌شود. ویتامین B₁₂ آزاد خیلی سریع به پروتئین دیگری به نام R proteins باند می‌شود. R پروتئینها در بزاق و شیرهای معدی حضور دارند و با ویتامین B₁₂ در یک PH گسترده بصورت محکم باند می‌شود. Intrinsic Factor (IF) پروتئین دیگری است که به ویتامین B₁₂ باند می‌شود. این پروتئین توسط سلولهای پاریتال معده به موازات ترشح اسید ترشح می‌شود. Affinity اتصال این پروتئین به ویتامین B₁₂ کمتر از R پروتئین است. لذا ویتامین B₁₂ آزاد در معده بیشتر به پروتئین R متصل است. در خلال فاز روده‌ای هضم، پروتئینهای پانکراسی کمپلکس ویتامین B₁₂ به پروتئین R را دگرده کرده بنابراین affinity پروتئین R برای کوبالامین یا ویتامین B₁₂ کاهش یافته و فاکتور داخلی (IF) به کوبالامین اتصال می‌یابد. IF و کمپلکس IF-cobalamin در مقابل پروتئینها مقاوم بوده و هضم نمی‌شوند. مکانیسم جذب درگیر رسپتورهای کمپلکس IF-cobalamin در غشاء برآش‌بورد است. بدینصورت که پس از اتصال ویتامین B₁₂ به IF شکل فضایی IF تغییر می‌کند. غشاء برآش‌بورد سلولهای اپی‌تلیوم ناحیه ایلئوم دارای رسپتورهایی است که کمپلکس IF- B₁₂ را می‌شناسد. پس از اتصال کمپلکس به رسپتور، کمپلکس IF- B₁₂ از خلال غشاء برآش‌بورد با مکانیسم آندوسیتوز وارد سلول می‌شود سپس ویتامین B₁₂ آهسته، آهسته از سلول به خون می‌رود. معمولاً تا ۴ ساعت پس از صرف غذا سطح ویتامین B₁₂ در خون افزایش نمی‌یابد و حداکثر میزان آن بین ۶ تا ۸ ساعت پس از غذا است. بیشتر ویتامین B₁₂ در خون بصورت اتصال با یک گلوبولین به نام Transcobalamin II می‌باشد. این پروتئین توسط کبد و یا سلولهای اپی‌تلیال ایلئوم ساخته می‌شود. کمپلکس ترانسکوبالامین و ویتامین B₁₂ از طریق ورید باب وارد کبد می‌شود. (شکل ۴۹).



شکل ۴۹: مکانیسم جذب ویتامین B₁₂

فصل هفتم

مکانیزمهای ایمنی و آسیب

سیستم ایمنی مخاطی دستگاه گوارش

مقدمه

سیستم ایمنی مخاطی دستگاه گوارش از بافتهای لنفوئیدی مستقر در سطوح مخاطی دستگاه گوارش تشکیل شده است. در مخاط دستگاه گوارش، سیستم ایمنی از ویژگی های بسیاری بهره مند است. اول اینکه در این ناحیه ایمونوگلوبولین خاصی تحت نام IgA ترشحی تولید می شود و دیگر آنکه سلولهای T در این ناحیه به عنوان سلولهای عامل (Effector) یا تنظیم کننده (Regulator) هستند و سوم اینکه سلولهای ایمنی که عمدتاً در مخاط مستقر شده اند بسیار متنوع و مختلف هستند. سلولهای ایمنی که در فولیکولهای مخاطی فعال می شوند می توانند بطور انتخابی به بافتهای لنفوئیدی که در سرتاسر لایه زیر اپی تلیالی مخاط پخش هستند مهاجرت نمایند. این امر سبب جدا سازی سیستم ایمنی مخاطی از سیستم ایمنی سیستمیک می گردد. وظیفه اصلی و اولیه سیستم ایمنی مخاطی حفظ و حراست سطوح مخاطی است که این عمل به همراه فاکتورهای غیر ایمونولوژیک دیگری نیز توأم می گردد که عمده ترین آنها عبارتند از:

- ۱- وجود فلور طبیعی روده که مانع از رشد پاتوژنها می گردد.
- ۲- حرکات مداوم معده و روده که سبب حرکت درآوردن محتویات لومن شده و مانع از واکنش پاتوژنها با سلولهای اپی تلیالی می گردد.
- ۳- وجود موادی همچون اسید معده و نمکهای صفراوی روده که مانع از رشد پاتوژنها در این ارگان ها می گردند.
- ۴- ترشح موکوس که یک سد گلیکوکالیکس (Glycocalyx) بین پاتوژنها و سطح اپی تلیالی دستگاه گوارش را ایجاد می کند.
- ۵- و بالاخره موادی همچون لاکتوفرین، لاکتوپراکسیداز و لیزوزیم که اثرات مهاری بر رشد میکروارگانیسم ها دارند. دفاع کامل در سطوح مخاطی بستگی به عملکرد درست پاسخهای ایمنی و نیز عوامل غیر ایمنی فوق در مخاط دارد و بهمین دلیل است که مصرف آنتی بیوتیکها با حذف فلور طبیعی دستگاه گوارش، علیرغم وجود سیستم ایمنی کامل در مخاط ها، می تواند منجر به عفونت هایی در این مکان گردد. همانطور که در افرادی که دچار نقصی ایمنی اکتسابی یا ژنتیکی هستند عفونتهای مخاطی دستگاه گوارش، علیرغم وجود عوامل غیرایمونولوژیک در آنها رخ خواهد داد. دومین نقش سیستم ایمنی مخاطی جلوگیری از ورود آنتی ژنهای مخاطی به گردش خون است و همین امر از بروز پاسخهای سیستمیک در برابر این آنتی ژنها ممانعت به عمل می آورد. سیستم ایمنی مخاطی دارای لنفوسیت های T تنظیم کننده ای است که از ایجاد پاسخ ایمنی سیستمیک در برابر آنتی ژنهایی که از سد سطوح مخاطی رد شده باشند جلوگیری می کند.

سیستم ایمنی مخاطی از دو قسمت زیر تشکیل شده است:

- ۱- بافت های لنفوئیدی متمرکز (Organized=Aggregated) که شامل فولیکولهای مخاطی تحت نام GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) و ۲- بافت های لنفوئیدی پراکنده که عمدتاً شامل سلولهای ایمنی است که در لامینا پروپریا (Lamina propria) مخاط مستقر هستند. بافتهای لنفوئیدی متمرکز در حقیقت سیستم لنفوئیدی آوران (Afferent) را تشکیل می دهد که در آن آنتی ژن وارد شده و سبب القاء پاسخ ایمنی می گردد در حالیکه بافتهای لنفوئیدی پراکنده (Diffuse) سیستم لنفوئیدی و ابران یا عامل (Effector) را تشکیل می دهد که در آن آنتی ژنها با سلولهای تمایز یافته، آنتی بادیها و سلولهای T سرکوبگر یا کمک کننده برخورد می کند.
- این دو قسمت سیستم ایمنی مخاطی از طریق مکانیسم لانه گزینی مخاطی (Mucosal homing) به یکدیگر مرتبط هستند.

Mucosal Lymphoid Aggregates

سیستم لنفوئیدی مخاطی متمرکز

این سیستم از نظر مورفولوژیکی با سیستم لنفوئیدی سیستمیک متفاوت است. در این سیستم برعکس سیستم لنفوئیدی سیستمیک که آنتی ژن را از طریق جریان خون و لنف دریافت می کند، آنتی ژن را از طریق اپی تلیوم دریافت می کند و این امر مستلزم حضور سلولهای خاصی است که عبارتند از:

سلولهای M: سلولهای M سلولهای اپی تلیالی مسطحی هستند که با سلولهای اپی تلیالی در قدرت پینوسیتوز متفاوت هستند. بسیاری از مواد توسط سلولهای M برداشته می شود که شامل پروتئین های محلول، پارتیکل ها و میکروارگانسیم های مختلف می باشد. اگر چه جذب بسیاری از آنتی ژنها توسط سلولهای M غیراختصاصی صورت می گیرد ولی تا حدی نیز انتخاب صورت می پذیرد و اگر غیر از این می بود جمعیت بسیار میکروفلورهای طبیعی روده مانع از انجام وظیفه نرمال سلولهای M می گردید.

یکی از مکانیسم های طرد میکروفلورهای طبیعی روده پوشیده شدن آنها توسط IgA ترشحی است که مانع از برداشت آنها می گردد. آنتی ژنهایی که توسط سلولهای M برداشت می شوند به ناحیه دُم فولیکولی (Follicular Dome) یا ناحیه بین فولیکولی برده شده و در آنجا توسط سلولهای دندریتیک یا سلولهای فاگوسیتیک برداشت می شوند. سلولهای M دارای MHC-II بوده ولی به نظر نمی رسد که بتوانند به عنوان سلول عرضه کننده آنتی ژن (Antigen Presenting Cell) عمل نمایند.

Dome Cells: ناحیه زیر اپی تلیوم فولیکولهای لنفوئیدی، ناحیه دُم (Dome area) گفته می شود. در این ناحیه تعداد کثیری از سلولهای دندریتیک وجود دارند تا آنتی ژنها را از سلولهای M دریافت کنند. تحقیقات اخیر نشان می دهد که سلولهای دندریتیک حاوی MHC-II قدرت دریافت و نیز عرضه آنتی ژنها را به جمعیت سلولهای T برای القاء پاسخهای ایمنی سلولی و ترشح سایتوکاین های مختلف دارند. سلولهای دندریتیک پس از برداشت آنتی ژن از ناحیه دُم به ناحیه بین فولیکولی مهاجرت کرده و در آنجا عمل عرضه آنتی ژن را به سلولهای T انجام می دهند.

سلولهای T فولیکولی: سلولهای T در تمام نواحی فولیکولی پراکنده اند حتی در ناحیه مراکز زایگر (Germinal center) هر چند که بیشترین تعداد سلولهای T در ناحیه بین فولیکولی است. در این ناحیه سلولها دارای مارکر سطحی IL2-Ra هستند که این امر نمایانگر فعالیت آنها در این ناحیه است.

با وجود آنکه سلولهای $TCD4^+$ در سرتاسر فولیکول مخاطی وجود دارند لیکن سلولهای $TCD8^+$ عمدتاً در ناحیه بین فولیکولی یافت می شود. سلولهای T موجود در فولیکولهای مخاطی سایتوکاینهای هر دو زیر گروه TH_1 و TH_2 را ترشح می کنند. البته تحقیقات جدیدتری عملکرد سلولهای TH_1 را در مواجهه با آنتی ژنهای پروتئینی بدون ادجوان (Adjuvant) نشان می دهد. در حالیکه سلولهای TH_2 در مواجهه با آنتی ژنهای پروتئینی به همراه ادجوان مثل توکسین وبا فعالیت بیشتری نشان می دهند.

سلولهای B فولیکولی: در زیر ناحیه دُم و درست در ناحیه فولیکولی که شامل مراکز زایگر است سلولهای B یافت می شوند. در مراکز زایگر فولیکولهای مخاطی یک تفاوت عمده با سایر مراکز زایگر بافتهای لنفاوی وجود دارد و آن اینست که سلولهای B در فولیکولهای مخاطی عمدتاً در سطح سلول دارای IgA غشایی هستند و این در حالی است که در بافتهای لنفاوی سلولهای B عمدتاً دارای IgM و IgD غشایی می باشند. در بافتهای فولیکولی تعداد بسیار کمی از سلولهای پلاسمایی ترشح کننده IgA وجود دارد و این سلولها در عقده های لنفاوی در لامینا پروپریا متکامل خواهند شد.

Diffuse Mucosal Lymphoid Tissue

سیستم لنفوئیدی مخاطی پراکنده

بافت‌های لنفوئیدی مخاطی پراکنده از سلول‌های تشکیل شده است که به دو گروه عمده سلول‌های لنفوئیدی بین اپی تلیالی (Intraepithelial Lymphocytes= IEL) و لنفوسیت‌های لامینا پروپریا (Lamina Propria Lymphocytes= LPL) تقسیم می‌گردند:

لنفوسیت‌های بین اپی تلیالی (IEL): این جمعیت همانطور که از نامشان پیداست بالای لامینا پروپریا و غشاء پایه و در میان سلول‌های اپی تلیالی مستقر هستند. حدوداً به ازاء هر چهار تا شش سلول اپی تلیالی یک سلول IEL وجود دارد. جمعیت IEL از نظر عملکرد و مورفولوژی با جمعیت LPL کاملاً متفاوت است. به عنوان مثال در انسان بین ۵۰ تا ۸۰ درصد سلول‌های IEL از جمعیت TCR_8^+ است که در سطح خود دارای گیرنده $FC\epsilon RI$ هستند. این گیرنده عمدتاً در سطح سلول‌های ماست (Mast) یافت می‌شود. در این ناحیه جمعیت $TCR_1^+(\gamma\delta^+)$ بیش از جمعیت $TCR_2^+(\alpha\beta^+)$ است. منشاء سلول‌های IEL نیز متفاوت است. مطالعاتی که بر روی مدل‌های حیوانی که غده تیموس آنها برداشته شده بود (Thymectomized Mice) نشان داد سلول‌های IEL در غده تیموس متمکامل نشده و از مغز استخوان منشاء گرفته و در اپی تلیوم دستگاه گوارش تکامل می‌یابند. این سلول‌ها که مشخصات T بالغ و تمایز یافته را دارند پس از تحریک تکثیر کمی یافته ولی مقادیر زیادی سایتوکاین تولید می‌کنند و نقش سایتوتوکسیک دارند. جمعیت IEL عمدتاً به آنتی ژن‌های پروتئینی خاصی متصل می‌شوند که با نام استرس پروتئین یا پروتئین شوک حرارتی (Stress Protein= Heat Shock Protein= HSP) نامیده می‌شود که توسط سلول‌های اپی تلیالی پس از اتصال به میکروارگانیسم‌ها آزاد می‌شود. فعالیت سلول‌های IEL علیه HSP سبب نابودی میکروارگانیسم‌های متصل شده و نیز خود سلول‌های اپی تلیالی می‌گردد.

سلول‌های لامینا پروپریا (Lamina propria cells): لامینا پروپریا شامل سلول‌های مختلف T، B، ماکروفاژها، دندریتیک و ماست سل هاست، تعداد این سلول‌ها بستگی به محیط آنتی ژنتیکی دارد. در مدل‌های حیوانی که در محیط عاری از هرگونه جرم (Germ Free) قرار گرفته باشند سلول‌های لامینا پروپریا بشدت کاهش می‌یابد و برعکس در مدل‌های حیوانی که در محیط‌های آلوده نگهداری شده باشند این جمعیت افزایش چشم‌گیری نشان می‌دهد. در این ناحیه مشابه خون بیش از ۹۵ درصد سلول‌های T از نوع TCR_2^+ و حدود ۷۰-۶۰٪ از نوع CD_4^+ هستند. تفاوتی که این سلول‌ها با سلول‌های لنفوسیتی T خون دارند آنست که تقریباً ۹۵٪ این سلول‌ها دارای مارکر CD45Ro هستند که مارکر اختصاصی سلول‌های T خاطره ای (memory) است. به علاوه این سلول‌ها دارای MHC-II و IL-2Ra هستند.

تحقیقات جدید نشان داده است که سلول‌های T موجود در لامینا پروپریا در حضور محرک‌های تکثیرزا کمتر تکثیر یافته و بنظر می‌رسد تا حدی آنرژیک باشند. ولی قدرت تولید سایتوکاین‌ها بخصوص $IFN-\gamma$ را دارند و بهمین دلیل به عنوان سلول‌های T تمایز یافته و عامل (Effector) معرفی می‌شوند.

سلول‌های B در لامینا پروپریا مثل سلول‌های T بسیار تمایز یافته بوده و بیشتر از نوع پلاسماسل‌ها هستند. بیشتر آنها دارای قدرت تولید IgA هستند. در انسان این سلول‌ها اکثراً IgA2 تولید می‌کنند. در این ناحیه پلاسماسل‌های تولید کننده IgG و IgM بسیار کم می‌باشد. البته در زمان التهاب درصد سلول‌های B تولید کننده IgG و IgM نیز افزایش می‌یابد.

سلول‌های Antigen Presenting Cells= APCs

سلول‌های اصلی و حرفه ای APC در لامینا پروپریا عمدتاً سلول‌های دندریتیک هستند. این سلول‌ها در پلاک‌های پی‌یر و نیز در بافت‌های مخاطی پراکنده در زیر لامینا پروپریا نیز یافت می‌شوند. ماکروفاژها بسیار زیاد هستند ولی عمدتاً عملکرد ریزه خواری داشته و کمتر APC هستند. در این ناحیه سلول‌های اپی تلیالی روده در زمان التهاب و بخصوص در پاسخ به $IFN-\gamma$ مقادیری MHC-II در سطح خود عرضه می‌کنند و می‌توانند فقط در ارتباط با سلول‌های IEL و نه سلول‌های T لامینا پروپریا APC باشند. اخیراً در سطح این سلول‌های اپی تلیالی مولکول CD1d که نوعی MHC-I است مشاهده شده است که می‌تواند سبب ارتباط متقابل این سلول‌ها با سلول‌های TCR_8^+ گردد.

سلولهای NK و LAK در لامینا پروپریا:

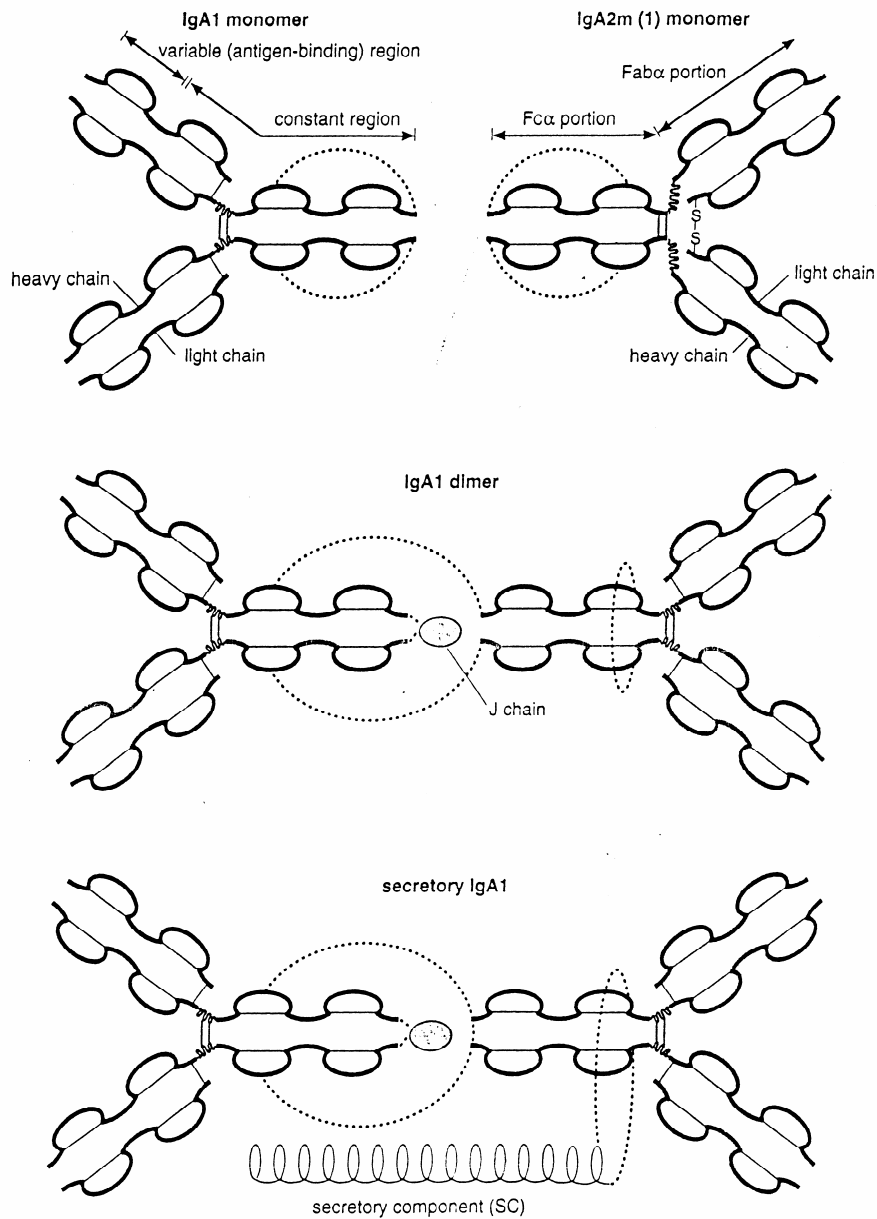
سلولهای دارای مارکر CD16 و CD56 که همان سلولهای NK هستند بصورت پراکنده در لامینا پروپریا وجود دارند در حالیکه سلولهای LAK (Lymphokine Activated Killer Cells = LAK) در این ناحیه براحتی یافت می شوند.

سلولهای Mast موجود در لامینا پروپریا:

مخاط غنی از سلولهای پیش ساز ماست سل هاست که بسرعت به ماست سل های بالغ تکامل می یابند. پس از آزاد سازی مدياتورهای ماست سل ها، سلولهای التهابی به بافتهای مخاط جلب شده و در دفاع میزبان در ناحیه مشارکت می کنند. در انسان ماست سل های بافتهای مخاطی نسبتاً مقادیر کمی هیستامین و پروتئیناز های تریپتیک تولید می کنند در حالیکه ماست سل های موجود در بافتهای پیوندی مقادیر زیادی هیستامین و پروتئینازهای تریپتیک و کیموتریپتیک تولید می کنند. تکامل این دو نوع سلولهای ماست (Mast) بستگی به محیط تکامل و سایتوکاینهای موجود در آن ناحیه دارد. مثلاً سلولهای پیش ساز ماست سل در حضور IL-3 به ماست سل های مخاطی تکامل می یابند در حالیکه در حضور فاکتور رشد سلول بنیادی (Stem Cell Factor) به سلولهای ماست بافتهای پیوندی تکامل می شوند. ماست سل ها در حضور سایتوکاین های حاصل از T قدرت تکثیر سریع داشته و این امر در ایجاد ایمنی مخاطی نقش بسزایی دارد.

ایمونوگلوبولین A (IgA)

یکی از مهمترین ویژگی های سیستم ایمنی مخاطی تولید IgA ترشحی است. این ایمونوگلوبولین دارای ویژگی هایی است که بتواند در محیط کارایی بسیار داشته باشد. IgA از نظر کمی بالاترین مقدار را نسبت به سایر ایمونوگلوبولینها در مخاط دارد. در انسان IgA بوسیله دو لوکوس متفاوت ژنی در کروموزوم شماره ۱۴ کد می گردد. یکی از ژنها IgA₁ را کد می کند که در خون اکثراً یافت می شود و تقریباً ۸۰٪ IgA خون را IgA₁ می سازد. IgA₂ بیشتر در ترشحات یافت می شود و حدود ۶۰٪ کل IgA ترشحی را این نوع تشکیل می دهد. IgA که در خون یافت می شود اکثراً بصورت مونومر است ولی IgA₁ و IgA₂ مخاطی عمدتاً بصورت دایمر یا مولتی مر است فرمهای دایمر یا مولتی مر قدرت اتصال به قطعه ترشحی را در سلولهای اپی تلیالی دارند (شکل ۱)



Diagrammatic representation of IgA structural forms. Shaded areas indicate immunoglobulin domains. Beads indicate disulfide bonds. In the actual IgA dimer and secretory IgA molecule, the J chain and secretory component protein are intertwined with Cα heavy chains.

این فرم از IgA ترشحی قدرت انتقال به سطوح مخاطی دارد ناحیه ثابت زنجیره سنگین IgA₁ و IgA₂ حدوداً در ۱۵-۲۰ اسید آمینه در ناحیه ثابت متفاوت هستند ولی همین تفاوت سبب ویژگی های این دو ایمونوگلوبولین می گردد به عنوان مثال IgA₁ برخلاف IgA₂ در قسمت لولا میزان زیادی اسید آمینه پرولین دارد که سبب انعطاف پذیری اکتیو سایت شده و نیز آسیب پذیری زیاد آن را نسبت به پروتئینازهای تولید شده توسط باکتریهای مختلف سبب می گردد. این خصوصیات اخیر سبب می شود که IgA₁ کارایی محدودی در سطوح مخاطی که در آن پروتئینازهای باکتریایی تولید می شود داشته باشد. تفاوت دیگر IgA₁ و IgA₂ در میزان کربوهیدرات آنهاست. IgA₁ با وجود داشتن قندهایی همچون گالاکتوز و ان-استیل گالاکتوز قادر است به گیرنده asialoglycoprotein موجود در هپاتوسیت ها متصل گردد. در حالیکه IgA₂ دارای واحدهای مانوزی است که اتصال آنها به برخی ارگانسیم ها امکان پذیر می کند و این امر از استقرار این ارگانسیم ها در سطوح مخاطی ممانعت به عمل می آورد. زنجیره سنگین IgA مشابه با زنجیره سنگین IgM دارای دومین (Domain) اضافی در

قسمت کربوکسیلی است که با نام قطعه دمی (Tail-Segment) نامیده می شود و از واحدهای سیستمین تشکیل شده است. این قسمت دمی سبب می شود که IgA بصورت دایمر یا مولتی مر درآید.

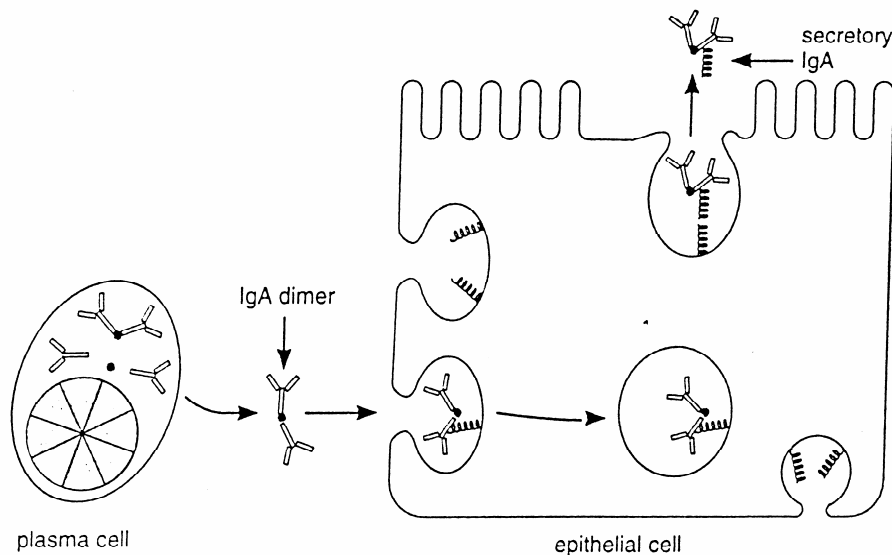
پلی مریزاسیون IgA سبب افزایش قدرت این ایمونوگلوبولین در آگلوتینه کردن آنتی ژن میشود. ضمناً IgA دایمر یا مولتی مر برخلاف IgA مونومر قدرت اتصال به SC (Secretory Component) دارد. SC که توسط سلولهای اپی تلیالی تولید می شود به عنوان گیرنده جهت انتقال IgA عمل کرده و قسمتی از آن نیز در IgA ترشچی باقی می ماند. اتصال SC به مولکول IgA سبب مقاومت IgA در برابر هضم پروتئولیتیکی در محیط غنی از پروتئینازهای روده می گردد. ضمناً IgA به دلیل داشتن ناحیه لولای گلیکوزیله و غنی از پرولین معمولاً به پروتئینازهای روده ای مقاومتر از IgG می باشد.

خصوصیت ضد التهابی IgA:

بخش FC مولکول IgA برخلاف IgM و IgG قدرت فعال سازی سیستم کمپلمان را از مسیر کلاسیک یا آلترناتیو ندارد و بهمین دلیل در ایجاد التهاب نقش ندارد. ضمناً اتصال IgA به نوتروفیل ها و سایر سلولهای ریزه خوار از طریق FC از فعالیت ریزه خواری و لیتیک این سلول ها ممانعت می کند. چون بخش FC و SC در مولکول IgA هیدروفیل و موکوفیل است لذا اتصال IgA به میکروارگانیسم ها از اتصال این عوامل عفونی به سلولهای اپی تلیال ممانعت می کند و در حقیقت از استقرار یا Colonization پاتوژنها جلوگیری کرده و مانع از بروز التهاب می گردد. تولید IgA ترشچی در مخاط سبب خنثی سازی بسیاری از انگل های تک یاخته ای می گردد. در افرادی که دچار نقص IgA هستند و نیز در بیماران مبتلا به هیپرگاماگلوبولینمی، بیماری ژنرالیزیس شایع تر از بیماریانی است که نقص ایمنی سلولی دارند.

انتقال IgA

همانطور که قبلاً گفته شد IgA دایمر قدرت اتصال به SC دارد و این اتصال قدم اصلی در مکانیسم انتقال IgA به سائتهای مخاطی است (شکل ۲)



Secretory component (SC)-mediated transport of IgA across an epithelial cell. Transport depends on binding of dimeric IgA to SC, followed by uptake into vesicles and ultimate delivery of intact IgA to the mucosal lumen in association with a part of the SC protein (secretory IgA).

در این انتقال ابتدا IgA پلیمر به SC در سطح سلولهای اپی تلیالی متصل شده و سپس از طریق اندوسیتوز (Endocytosis) IgA به همراه SC داخل وزیکولها شده و نهایتاً به سطح سلول می رسد و از آنجا IgA پلیمر به همراه قسمتی از SC به حفره مخاطی وارد می گردد. انتقال IgA بوسیله SC در اپی تلیوم دستگاه گوارش، غدد بزاقی و مخاط دستگاه تنفسی، غدد شیری و نیز در اپی تلیوم رحم رخ می دهد. در کبد انتقال IgA توسط SC سبب ترشح IgA در صفرا می شود. در انسان SC در سلولهای اپی تلیالی صفرا حضور دارد ولی در هیاتوسیتها وجود ندارد بنابراین انتقال IgA توسط SC بصورت جزئی صورت می گیرد هر چند که جذب IgA در کبد در انسان عمدتاً از طریق گیرنده asialoglycoprotein که در سطح سلولهای هیاتوسیت است صورت می گیرد که عمدتاً به بخش گالاکتوزی و ان-استیل گالاکتوزی کربوهیدرات های موجود در IgA متصل می گردد. این نوع انتقال متفاوت است با انتقال از طریق SC زیرا در این نوع IgA₁ مونومر بجای IgA₂ دایمر به هیاتوسیت های کبد منتقل شده و در آنجا تخریب شده و به صفرا نمی ریزد.

حذف ایمنی (Immune Exclusion)

ماکرومولکولهای موجود در محیط مخاط بفرم کامل و بدون شکسته شدن می توانند از طریق اپی تلیوم وارد گردش خون شوند و این امر می تواند موجب تحریک سیستمیک سیستم ایمنی ناخواسته و نیز اتو ایمنی گردد. این پدیده می تواند توسط عمل حذف ایمنی مهار گردد. در این عمل IgA به عنوان یک سد در برابر جذب ماکرو مولکولها عمل می کند. در مکانیسم حذف ایمنی، آنتی ژنها به IgA سطوح مخاطی متصل شده و قبل از نفوذ به لایه های درونی تر، توسط پروتئینهای روده تخریب می گردد. این عمل در کنار مکانیسم پاکسازی کبد در برابر آنتی ژنهایی که بخون وارد شده اند در مجموع سبب حذف آنتی ژنها می شود. اهمیت نقش IgA در این دو مکانیسم از آنجا مشخص می گردد که در افرادی که مبتلا به نقص انتخابی IgA (Selective IgA Deficiency) هستند جذب ماکرو مولکولها از طریق مخاط گوارش زیاد بوده و در آنان CIC (Circulating Immune Complexes) بالا می باشد.

انواع ایمنوگلوبولینهای تولید شده در مخاط :

در انسان اکثر IgA سرمی در مغز استخوان تولید می شود و بیشتر بصورت IgA₁ مونومر است در حالیکه IgA ترشحاتی در مخاطها تولید شده و از هر دو نوع IgA₁ و IgA₂ بصورت دایمر یا پلیمر است. تولید IgM در مخاط و انتقال آن از طریق سلولهای اپی تلیالی از طریق SC انجام می پذیرد (نام دیگر SC گیرنده پلی ایمنوگلوبولین است) این Ig در بیماران مبتلا به نقص انتخابی IgA جایگزین IgA می گردد. سنتز IgG در مخاط روده بسیار کم بوده و ضمناً قدرت ورود به اپی تلیوم را نیز ندارد. IgE در بافتهای مخاطی و بخصوص در آلودگی های انگلی و در آلرژیها تولید می شود هر چند که تعداد سلولهای B تولید کننده IgE در مخاط کم می باشد.

لانه گزینی مخاطی (Mucosal Homing)

یکی از خصوصیات سیستم ایمنی مخاطی توانایی مهاجرت سلولهای تکامل یافته از فولیکولهای مخاطی به لامینا پروپریا است. پدیده لانه گزینی مخاطی عمدتاً مربوط به سلولهای B تولید کننده IgA است که در فولیکولهای مخاطی ایجاد شده و پس از انجام Class Switching و تمایز به پلازما بلاست ها یا سلولهای B خاطره ای حامل IgA سطحی در مراکز زایگر فولیکولی تکامل می یابد. در حالیکه لانه گزینی سلولهای B در تمامی سایت های مخاطی صورت می گیرد ولی در پاره ای از حالات ترجیح نیز وجود دارد. مثلاً سلولهای B پلاک های پی یر ترجیحاً در روده مستقر می گردد. در حالیکه سلولهای B ایجاد شده در گره های لنفی برونشیل در ریه استقرار می یابد.

لنفوسیت های T مخاطی نیز لانه گزینی دارند. اگر چه اکثر سلولهای T لامینا پروپریا از پلاک های پی یر (Peyer's Patches) منشاء گرفته اند لیکن قسمت اعظم سلولهای IEL از مغز استخوان مشتق شده اند و در بین اپی تلیوم تکامل یافته اند. در روند لانه گزینی وجود برخی از مولکولهای چسبنده (Adhesion Molecules) در سطح لنفوسیت ها و اندوتلیوم عروق موثر می باشد. ثابت شده است که مولکول اینتگرین $\alpha 4\beta 7$ (Integrin) در سطح

لنفوسیت های T که به مولکول MadCAM-1 در سطح اندو تلیوم متصل می گردد، در روند لانه گزینی این سلولها در لامینا پروپریا نقش عمده ای دارد.

مولکول اینتگرین دیگر که سبب لانه گزینی لنفوسیت ها در مخاط می شود مولکول $\alpha EB7$ است که این مولکول در سطح تقریباً تمامی سلولهای IEL وجود دارد و در جایگزینی این سلولها در سایتهای بین اپی تلیالی موثر است.

تحمل خوراکی (Oral Tolerance)

سلولهای ایمنی مخاطی بطور دائم با آنتی ژنهای غذایی و میکروفلورهای روده در تماس هستند. بسیاری از این آنتی ژنها قدرت القاء پاسخهای ایمنی مخرب را دارند لیکن به دلیل وجود تحمل خوراکی، سیستم ایمنی مخاطی نسبت به این آنتی ژنهای خوراکی بی پاسخی (Anergy) نشان می دهد. غالباً تحمل خوراکی در برابر آنتی ژنهای پروتئینی ایجاد می گردد و یک پدیده وابسته به سلول T است. آنتی ژنهای پلی ساکاریدی ایجاد تحمل خوراکی نمی کنند. البته باید در نظر داشت که این چنین آنتی ژنها که پاسخهای غیر وابسته به T ایجاد می کنند، القاء کننده تولید Igm هستند که در مقادیر کم تولید شده و پاتوژنیسیته کمی دارد.

فاکتورهای دیگری که در ایجاد تحمل خوراکی تاثیر گذار است مقدار یا دوز آنتی ژن، ژنتیک میزبان، ایمونیزاسیون قبلی و بطور کلی قدرت پاسخگویی میزبان می باشد.

برخلاف اکثر پروتئین هایی که از طریق گوارش وارد می شوند و ایجاد تحمل خوراکی می کنند برخی از توکسین های باکتریایی مثل توکسین و با به عنوان یک ادجوان مخاطی، سبب افزایش پاسخ ایمنی می گردد.

مکانیسم ایجاد تحمل خوراکی، ایجاد بی پاسخی یا آنرژی (Anergy) در سلولهای T، حذف سلولهای T و یا هر دو مکانیسم تماماً می باشد. موشهایی که مقادیر زیادی از یک آنتی ژن را از مسیر خوراکی دریافت کرده بودند قدرت پاسخگویی را در برابر آن آنتی ژن از دست دادند و این در حالی بود که هیچگونه فعالیت سرکوب کنندگی در برابر آن آنتی ژن نداشتند. این حالت از تحمل غالباً به دلیل حذف کلونهای پاسخگو می باشد. ثابت شده است که رژیم غذایی که منجر به پاسخ ضعیف TH_1 گردد (مثل خوردن مقدار کم از یک آنتی ژن یا خوراندن موادی که پاسخ TH_2 را القاء می کند) منجر به تکامل سلولهای T می گردد که قدرت تولید سایتوکاینی با نام (Transforming Growth Factor $\beta = TGF-\beta$) را دارند. در حالیکه رژیم های غذایی که پاسخ قوی زیر گروه TH_1 را ایجاد نماید (مثل دریافت مقادیر زیاد آنتی ژن) سبب تکامل سلولهای T تولید کننده $TGF-\beta$ نمی گردد. بنابراین برای ایجاد تحمل خوراکی دو مکانیسم کاملاً متفاوت وجود دارد که القاء هر یک بستگی به دوز آنتی ژن مورد نظر دارد. القاء تحمل خوراکی به عنوان یک روش درمانی موثر برای درمان برخی از بیماریهای اتو ایمون مطرح است مثلاً تلاش محققین بر آنست که با خوراندن کلاژن، در بیماری روماتیسم مفصلی و با خوراندن Myelin basic protein در بیماری (Multiple Sclerosis=MS) سلولهای T سرکوبگر را القاء نمایند تا با مهاجرت به بافتهای مختلف بتواند مواد سرکوبگر غیر اختصاصی تولید نموده و بیماری اتوایمون را مهار سازد.

اینکه علیرغم پدیده تحمل خوراکی، Iga محافظتی در مخاط ها علیه آنتی ژنهای پروتئینی تولید می گردد جای بسی شگفتی و تعجب دارد البته فرضیه ای که در این رابطه مطرح است آنست که برای القاء Iga لازمست آنتی ژن پروتئینی به همراه ادجوان مناسبی که از ایجاد تحمل خوراکی ممانعت می کند به سلولهای ایمنی مخاط عرضه گردد. دیده شده است که خوراندن یک پروتئین به تنهایی و بدون ادجوان قادر به القاء تولید Iga نیست مگر آنکه با ادجوانی همچون توکسین و با همراه گردد. در حقیقت پاسخی که در برابر باکتریها و ویروسهای بیماریزا در حالت طبیعی داده می شود از این نوع می باشد.

نقش دقیق ادجوان ها در القاء Iga در مخاط گوارشی دقیقاً معلوم نیست. ممکن است ادجوان ها پاسخ TH_1 (تولید کننده $IFN-\gamma$) را مهار کرده و سبب تکامل سلولهای T تولید کننده $TGF-\beta$ و سایر سایتوکاینهای لازم جهت تولید Iga گردد. پس با آنکه مخاط محل مناسبی برای پاسخ ایمنی در برابر بسیاری از پاتوژنهاست ولی ایجاد تحمل خوراکی در این مکان، مکانیسم مهمی است برای جلوگیری از رخداد اتوایمونیتهی و نیز پاسخهای غیر ضروری در برابر بسیاری از آنتی ژنهای غیر پاتوژن.

بیماریهای ناشی از اختلالات ایمنولوژیکی دستگاه گوارش

الف: آلرژیهای غذایی: اغلب آلرژیهای غذایی پس از ایجاد پاسخهای ایمنی در برابر گلیکوپروتئین های غذایی ایجاد می گردد. این آلرژیاها به دو گروه عمده زیر تقسیم می شود:

۱- آلرژیهای غذایی با واسطه تولید IgE

۲- آلرژیهای غذایی بدون واسطه IgE

اغلب آلرژیهای غذایی در بزرگسالان با واسطه IgE است. آلرژی غذایی ناشی از IgE ممکن است علائم تنفسی، پوستی یا گوارشی ایجاد نماید آنافیلاکسی گوارشی که به سرعت پس از بلع آلرژن رخ می دهد سبب ایجاد علائمی همچون تهوع کرامپ شکمی استفراغ و اسهال می گردد. در حالیکه در کودکان آلرژیهای غذایی بدون واسطه IgE درصد قابل توجهی از موارد را شامل می شود. انتروپاتی های ناشی از پروتئین های مواد غذایی در نوزادان و کودکان که در گروه آلرژیهای غیر وابسته به IgE است غالباً در برابر پروتئین شیر گاو ایجاد می شود. مواد غذایی دیگری که می تواند این نوع انتروپاتی ها را ایجاد نماید عبارتند از: پروتئین سویا، ماهی، برنج، مرغ و تخم مرغ.

این نوع آلرژیهای غیروابسته به IgE عمدتاً ناشی از پاسخهای ایمنی سلولی است که در برابر این پروتئین های غذایی ایجاد می گردد. علائم این نوع آلرژی در کودکان شیرخوار ۱ تا ۳ ماهه عبارت است از: اسهال، وجود بلغم، خون و نیز تعداد زیادی گلبولهای سفید در مدفوع.

ب: بیماری سلیاک (Gluten Sensitive Enteropathy (Celiac): بیماری سلیاک یک بیماری مولتی

فاکتوریل است. عوامل ژنتیکی ایمنولوژیکی و محیطی در بروز آن موثر هستند. تظاهرات بالینی بیماری بدنبال مصرف فرآورده های گندم، جو و چاودار به صورت استفراغ، اسهال مزمن، نفخ، بزرگی شکم و تاخیر در رشد تحت عنوان اسهال مزمن و سندرم سوء جذب تظاهر می کند. انتروپاتی ناشی از حساسیت در برابر گلوتن بیماری است که بیشتر روده کوچک را درگیر نموده و سبب آتروفی ویلوس روده و اختلال جذب می گردد.

این بیماری ناشی از پاسخ ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity) در برابر پروتئین های غلات و بخصوص پروتئین گندم است که با نام گلوتن و مشتق آن گلیادین (gliadin) می باشد.

شواهد بسیاری وجود دارد که احتمال دخالت تیپ I ازدیاد حساسیت ها با واسطه IgE را در این بیماری رد می کند. در این بیماران جمعیت سلولهای $CD8^+$ T و نیز سلولهای $T\gamma\delta^+$ پس از مصرف گلوتن افزایش می یابد که نشان دهنده نقش ایمنی سلولی در ایجاد این بیماری می باشد.

ج: بیماری IBD (Inflammatory Bowel Disease): این بیماری که ناشی از التهاب مزمن دستگاه گوارش

است به دو فرم کولیت السراتیو (Ulcerative Colitis) و بیماری کراون (Crohn's Disease) تظاهر می یابد. کولیت السراتیو بیشتر انتهای روده بزرگ را درگیر می کند در حالیکه بیماری کراون کل لوله گوارش را می تواند درگیر نماید. در ضایعات مخاطی IBD ابتدا تجمع لنفوسیتها و پلازما سل ها دیده می شود. سپس ماکروفاژها در ضایعات وارد شده و بتدریج به سلولهای اپی تلیوئید (Epi thelioid) تغییر یافته و ایجاد گرانولوما می کنند.

لنفوسیتهای B موجود در ضایعات اکثر کلاسهای ایمنوگلوبولینی را تولید می کنند ولی نسبت تولید IgA به IgG و IgM بسیار کمتر بوده و این امر نشان دهنده آن است که این لنفوسیتها منشأ غیر مخاطی داشته و به این ناحیه وارد شده اند. سلولهای B تولید کننده IgE در IBD زیاد نیستند که دخالت آلرژی تیپ I را در پاتوژنز این بیماری رد می کند.

جمعیت لنفوسیت T موجود در ضایعات مشابه حالت نرمال است یعنی جمعیت $CD4^+$ دو برابر $CD8^+$ است و برخلاف بیماری سلیاک جمعیت $CD8^+$ افزایش نشان نمی دهد. سلولهای التهابی غیر لنفوسیتی مثل نوتروفیل ها و تا حد کمی ائوزینوفیلها در IBD یافت می شود. ضمناً در این بیماری تعداد ماکروفاژها، سلولهای اپی تلیوئید و ماست سلها افزایش می یابند. با حذف گلوتن از رژیم غذایی بیماری بهبودی کامل پیدا می کند.

د: لنفوم مدیترانه ای (Mediterranean Lymphoma(Immunoproliferative Small Intestinal Disease)

بیماری ایمونوپرولیفراتیو روده ای شامل دسته ای از بیماریهای بد خیم سیستم لنفوئیدی است که عمدتاً روده کوچک را درگیر می سازد. این بیماری در کشورهای در حال توسعه و بخصوص کشورهای اطراف دریای مدیترانه و خاورمیانه شایع تر بوده و بیشتر جوانان را از اقشار پائین جامعه مبتلا می سازد که در آنها عفونت های انگلی دستگاه گوارش شایع می باشد. به نظر می رسد که تحریکات مداوم آنتی ژنیک ناشی از عفونت های انگلی، سوء تغذیه و نقص ایمنی در اتیولوژی این بیماری نقش داشته باشد. در این بیماری ارتشاح لنفوسیت های B و پلاسموسیت ها در زیر مخاط روده باریک ایجاد می شود. این سلولها احتمالاً به دلیل تحریکات مداوم مقادیر زیادی IgA غیر طبیعی تولید می کنند که دارای زنجیره سنگین آلفای کوتاه تر و بدون زنجیره سبک است. لذا به این بیماری نام بیماری α -heavy chain نیز داده شده است. علائم بیماری شامل درد شکم، کاهش اشتها، اسهال، تب و سایر علائم سوء جذب می باشد.

فصل هشتم

معاینه فیزیکی طبیعی

در این قسمت معاینه فیزیکی شکم در فرد سالم و بالغ توضیح داده شده است. ضمناً برای فهم بیشتر مطالب سعی شده در هر قسمت عکس مربوط به آن، گذاشته شود. اما لازم به ذکر است که هیچ متنی هرچند کامل و بدون نقص باشد، جای حضور بر بالین بیمار را نخواهد گرفت.

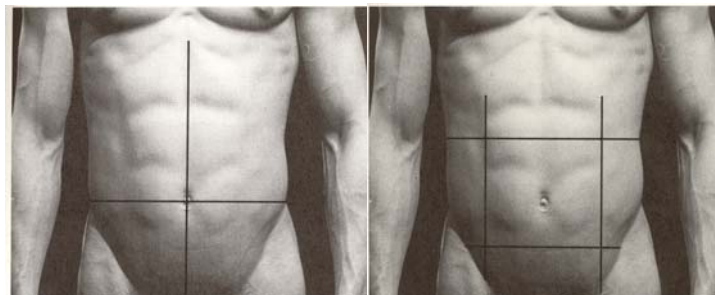
موفق باشید
دکتر احسانی

معاینه فیزیکی شکم:

شکم معمولاً توسط دو خط فرضی که در ناف بریکدیگر عمود می شوند به چهار قسمت تقسیم می شود:

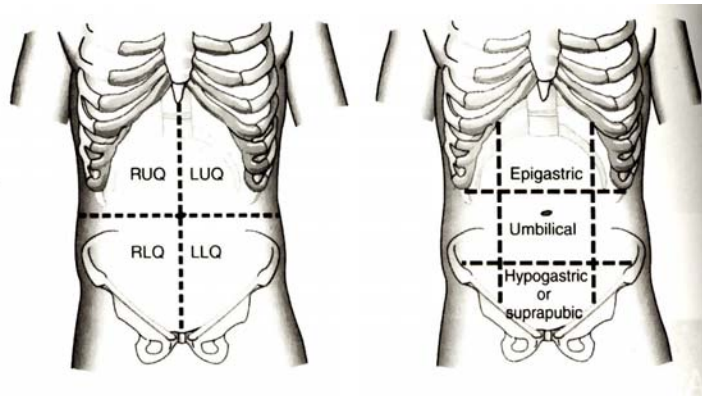
- ربع فوقانی و راست
- ربع فوقانی و چپ
- ربع تحتانی و راست
- ربع تحتانی و چپ

در روش دیگر شکم به ۹ قسمت تقسیم می شود. در این تقسیم بندی دو خط عمودی از میدکلاویکولر هر طرف از حد تحتانی دنده ها به رباط اینگوینال همان طرف وصل می شود. دو خط افقی نیز از سطح تحتانی قفسه صدری در بالا و خار خاصره ای قدامی، فوقانی در پائین عبور می کنند. در این روش، سه جزء وسطی از بالا به پائین: اپی گاستر، ناحیه ناف و هایپوگاستر (سوپراپوبیک) گفته می شوند (شکل‌های ۱، ۲، ۳).



شکل ۱

شکل ۲



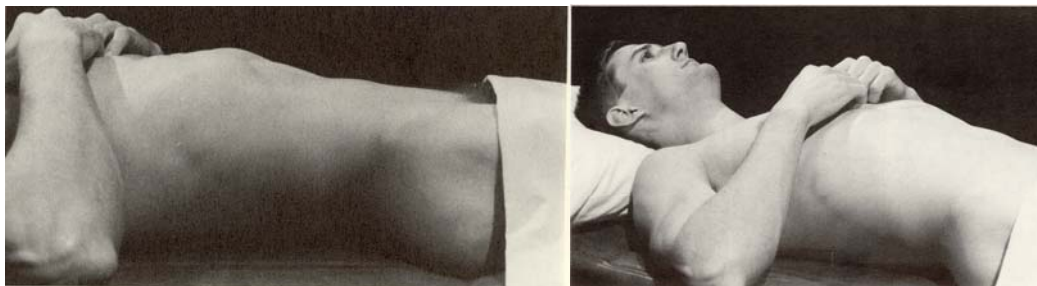
شکل ۳

در شروع معاینه لازم است برای بیمار به طور کامل هدف از معاینه و مراحل آن شرح داده شود. همچنین حین معاینه بایستی به بیمار اطمینان و قوت قلب داد تا همکاری وی در طول معاینه ادامه یابد.

برای معاینه کامل شکم لازم است نور کافی وجود داشته باشد. بیمار آرام و بدون اضطراب بر روی سطح صافی دراز کشیده باشد و تمامی محوطه شکم از بالای گزیفوئید تا سمفیز پوبیس برای معاینه آماده باشد. همچنین کشاله های ران باید قابل بررسی باشند اما ناحیه ژنیتالیا لازم است پوشیده بماند. لازم است در تمامی مراحل معاینه عضلات شکم ریلاکس بمانند. معاینه کننده در طرف راست بیمار قرار می گیرد و معاینه به طور سیستماتیک با مشاهده، سمع، دق، و لمس انجام می گیرد (بر خلاف سایر نقاط که ترتیب معاینه مشاهده، لمس، دق و سمع است).

مراحل آماده سازی بیمار جهت معاینه شکم

- * قبل از معاینه لازم است بیمار مثانه خود را از ادرار تخلیه نماید.
- * بیمار باید به راحتی به پشت بخوابد. لازم است بالشتی زیر سر وی گذاشته شود (شکل ۴). گاهی لازم می شود زیر زانو نیز بالشتی قرار گیرد. جهت اطمینان از ریلاکس بودن بیمار می توان دست را زیر گودی کمر فرو برد (وجود قوس شدید در کمر نشان دهنده انقباض عضلات شکمی است که مانع معاینه فیزیکی خواهد بود).
- * دستهای معاینه شونده باید در کنار بدن قرار گیرند یا روی سینه بصورت ضربدر روی یکدیگر گذاشته شوند (شکل ۵). اغلب بیماران تمایل دارند دستهای خود را زیر سر بگذارند که این کار سبب تحت کشش قرار گرفتن و سفت شدن عضلات شکم می شود. در این حال لمس شکم مشکل خواهد بود.



شکل ۵

شکل ۴

- * قبل از لمس لازم است از بیمار در مورد نقاط دردناک شکم پرسیده شود. موقع معاینه این نقاط آخرین قسمتهای هستند که معاینه می شوند.
- * دستها و گوشی معاینه لازم است حرارت مناسبی داشته باشند (نیایستی سرد باشند). همچنین ناخنها باید کوتاه باشند. گاهی لازم می شود قبل از معاینه دستها به هم مالیده شوند یا در آب گرم قرار داده شوند تا دمای مناسبی پیدا کنند. می توان در حالی که روی شکم بیمار پارچه ای هست لمس را شروع نمود و زمانی که دستها گرمای کافی را پیدا نمودند معاینه را بدون پوشش ادامه داد. وجود اضطراب در فرد معاینه کننده می تواند منجر به سردی پوست شده که با گذشت چند لحظه این مشکل برطرف خواهد شد.
- * معاینه لازم است به آرامی و باطمینان شروع شده و از حرکات سریع و بدون هدف اجتناب گردد. حین معاینه لازم است به دقت به صورت بیمار نگاه شود تا تغییرات حالت چهره حین معاینه که می تواند بیانگر درد یا ناراحتی بیمار باشد را متوجه شد.
- * بعضی بیماران به طور ارادی عضلات شکم را حین معاینه سفت می کنند. به همین دلیل معاینه در این افراد با مشکل مواجه خواهد شد. در این شرایط می توان با طرح سؤالاتی حواس بیمار را متوجه مسائل دیگر نمود و مانع انقباض ارادی عضلات شکم شد. بعضی بیماران در لمس حساسیت نشان می دهند (به اصطلاح قلقلک می شوند). در این افراد لازم است لمس را با

دست خود بیمار در حالی که زیر دست پزشک قرار گرفته شروع نمود. پس از مدتی می توان دست را مستقیماً روی شکم بیمار قرار داد (شکل‌های ۶ و ۷).



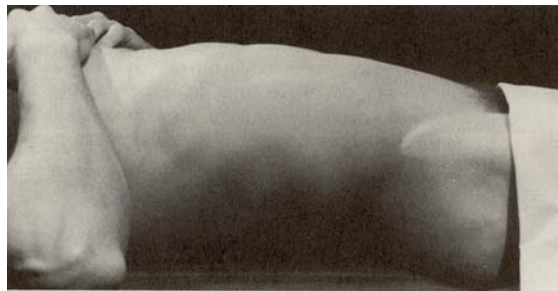
شکل ۷

شکل ۶

* خیلی وقتها بیمار سعی می کند حین معاینه با بالا آوردن سر، پزشک و حرکات وی را تماشا کند. این مسأله نیز با توجه به انقباض عضلات شکم در حین بالا آوردن سر، مانع معاینه کامل خواهد شد که لازم است برای بیمار توضیح داده شود.

مشاهده

در حالی که معاینه کننده در طرف راست بیمار قرار می گیرد معاینه فیزیکی با مشاهده شکم شروع می شود (در شروع سر معاینه کننده مختصری بالاتر از شکم بیمار است. شکل ۸). در ابتدا منظره کلی شکم مشاهده شده و به پریتانتیسم نرمال روده ها توجه می شود. گاهی لازم است بیمار بنشینند و یا به جلو خم بشود تا زوایای مختلف شکم بطور کامل دیده شود.



شکل ۸

در پوست طبیعی شکم ضایعه ای دیده نمی شود (اسکار، استریا، عروق برجسته... .). رنگ پوست مانند رنگ پوست سایر قسمت‌هاست. در این قسمت لازم است به نحوه انتشار موهای شکم، شل یا سفت بودن پوست توجه نمود. شلی و افتادگی بیش از حد پوست شکم می تواند دلالت بر کاهش وزن قابل توجه اخیر داشته باشد. معمولاً ناف در وسط شکم قرار دارد که می تواند مختصر برجسته، فرو رفته یا صاف باشد (شکل ۹).

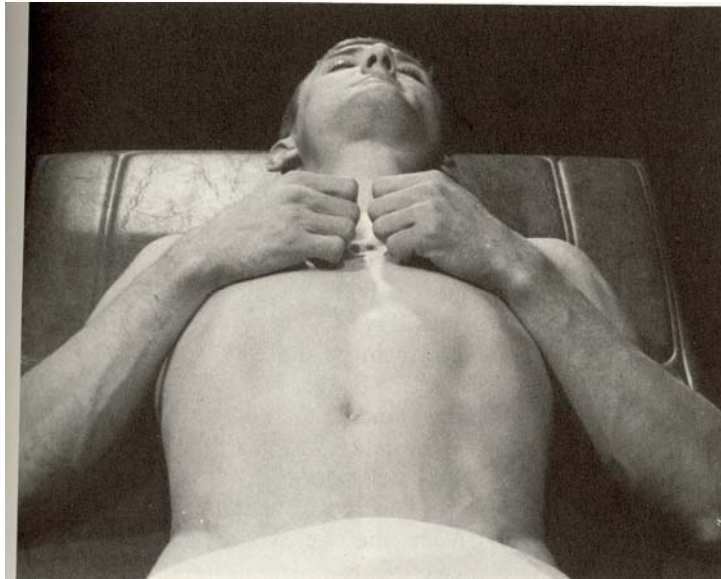


شکل ۹

شکل کلی شکم نیز در افراد مختلف متفاوت است. در بعضی افراد شکم صاف، در بعضی ها شکم برجسته و در بعضی ها فرورفته است.

همچنین در مشاهده باید به پهلوهای بیمار نیز توجه نمود. برجستگی و بیرون زدگی بیش از حد پهلوها می تواند غیر طبیعی باشد.

در حالت نرمال شکم قرینه بوده، ارگان یا توده قابل مشاهده وجود ندارد. جهت اطمینان از قرینه بودن در دید کلی، معاینه کننده در پائین تخت بیمار قرار می گیرد (شکل ۱۰).



شکل ۱۰

ضمناً لازم است برای چند دقیقه شکم را از نظر حرکات روده ای تحت نظر قرار داد. گاهی در افراد لاغر حرکات روده باریک یا معده قابل دیدن هستند. انقباضات طبیعی شکم بصورت نوار برجسته مایلی از نزدیکی ربع فوقانی و چپ شکم شروع شده و به سمت راست و پائین به آرامی حرکت می کنند.

همچنین در افراد لاغر گاهی می توان نبض آئورت شکمی را که به سمت بالا انتقال می یابد، در اپی گاستر مشاهده نمود.

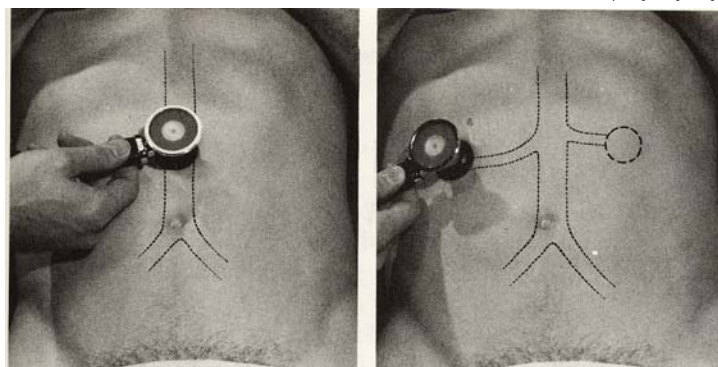
سمع شکم

در حالت طبیعی سمع شکم اطلاعات مهمی را در رابطه با حرکات روده به پزشک می دهد. برخلاف سایر قسمتها در شکم لازم است قبل از دق یا لمس، با گوشی قسمت های مشخصی از شکم را گوش داد. علت این امر جلوگیری از تشدید فرکانس صداهای روده ای است.

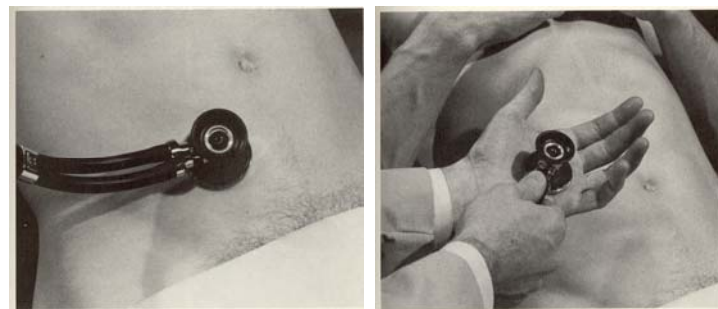
صداهای روده ای نرمال مشابه صدای عبور مایع و هوا از یک لوله توخالی است. البته لازم است در سمع شکم روی شرائین شکمی نیز گوشی گذاشته شود (شکل ۱۱). در سمع شکم از قسمت دیافراگم گوشی استفاده می شود. گوشی را باید به آرامی و بدون فشار روی شکم قرار داد و صداهای روده ای را از نظر فرکانس و خصوصیات توصیف نمود. وارد کردن فشار با گوشی می تواند جدا از تحریک بیمار و سفت شدن عضلات شکم منجر به افزایش صداهای روده ای و یا ایجاد vascular bruits گردد.

صدای روده ای نرمال بصورت click و gurgles با شدت متوسط است که با فرکانسی متغیر (۳۴-۵ بار در دقیقه، متوسط هر ۵-۱۵ ثانیه یکبار) تکرار می شود. گاهی در افراد سالم borborygmi شنیده می شود. یعنی صدای کشیده و ممتد و افزایش یافته.

از آنجائی که صداهای روده ای بطور گسترده ای در تمامی شکم منتقل می شوند گوش دادن به یک نقطه (معمولاً ربع تحتانی و راست شکم) معمولاً کفایت می کند مگر آنکه در عرض چند دقیقه صدائی شنیده نشود و یا صدای غیرطبیعی به گوش برسد. زمانی می توان گفت صداهای شکمی وجود ندارند که حداقل به مدت ۵ دقیقه صداهای شکمی گوش داده شده باشند(شکلهای ۱۲ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۵ و ۱۶).

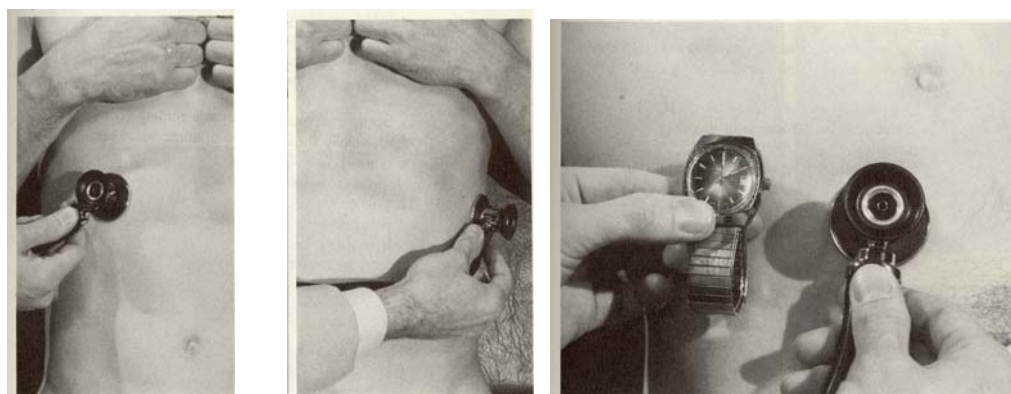


شکل ۱۱



شکل ۱۲

شکل ۱۳



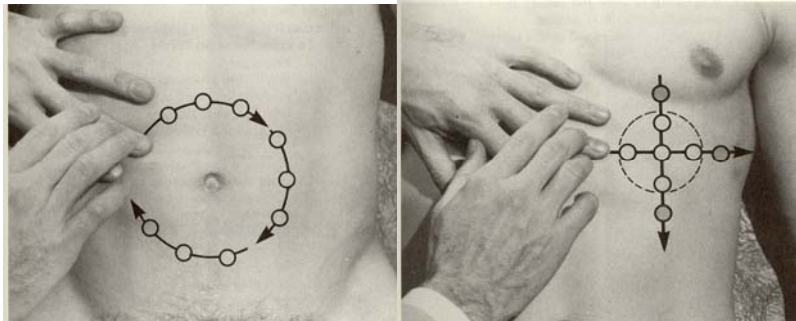
شکل ۱۴

شکل ۱۵

شکل ۱۶

دق شکم

در دق شکم نکاتی در رابطه با میزان و نحوه انتشار گازهای داخل شکم، وجود یا عدم وجود توده های شکمی و محتویات آنها (توپر یا پر از مایع) حاصل می شود. همچنین اندازه کبد و طحال با این روش برآورد می شود. دق شکم به آرامی و ملایمت صورت گرفته و هر چهار ربع شکم را دربر می گیرد. در دق لازم است به **tympan** یا **dull** بودن فضا توجه نمود. در حالت طبیعی بخاطر وجود گاز در دستگاه گوارش ارجحیت با حالت **tympan** است، اما نواحی **dull** نیز بطور نرمال در دق شکم وجود دارند که علت وجود مایع یا مدفوع در روده ها است. لازم است در دق شکم، قسمت قدام و پائین قفسه صدری را نیز دق نمود. در طرف راست، ادامه دق شکم از حالت **resonance** مربوط به ریه، به **dullness** مربوط به کبد می رسد و در طرف چپ به علت وجود هوای معده یا گاز موجود در خم طحالی معمولاً حالت **tympan** در پائین تر از قفسه صدری نیز ادامه می یابد (شکل های ۱۷ و ۱۸).



شکل ۱۸

شکل ۱۷

لمس شکم

لمس سطحی :

جهت مشخص نمودن حساسیت های شکمی، مقاومت عضلانی و بررسی ارگان ها و توده های سطحی لازم است شکم به نرمی و بدون فشار مشخص، لمس شود. ضمناً با این روش می توان به بیمار اطمینان داد و همکاری وی را جهت ادامه معاینه جلب نمود.

لمس سطحی در حالی انجام می شود که دست و ساعد بطور موازی نسبت به شکم معاینه شونده قرار گرفته اند. سپس انگشتان دست به هم چسبانده شده و صاف روی شکم بیمار قرار می گیرد. حرکت دست ملایم و روبه پائین و به آرامی خواهد بود. هنگام حرکت دست از یک نقطه به نقطه دیگر، باید دست از شکم جدا شود. حرکت به نرمی و دربرگیرنده چهار قسمت شکم خواهد بود. عمق فشار تنها ۱ سانتیمتر

است و نقطه حساس برای لمس **pad** نوک انگشتان می باشد. در حالت عادی حساسیت خاصی در لمس وجود نداشته، ارگان یا توده ای به دست نمی خورد (شکل ۱۹).

در لمس شکم، عضلات شکم بایستی کاملاً ریلکس باشند. در صورت سفت بودن عضلات، لازم است با مانورهایی آنها را شل نمود. می توان زانوها را خم کرد یا بالشتی زیر آنها گذاشت (شکل ۲۰). ضمناً در صورت مضطرب بودن بیمار لازم است به وی آرامش داده نظر وی را جهت همکاری بیشتر جلب نمود. در حین معاینه لازم است بیمار از طریق دهان به آرامی نفس بکشد. ضمن لمس تنوسیتة عضلات نیز بررسی می شوند که در حالت نرمال حالت **rubbery** و **resistant** هستند.

لمس را میتوان با گوشی نیز انجام داد که بخصوص زمانی که حدس زده میشود قسمتی از شکم حساس است، کاربرد دارد (شکل ۲۱).



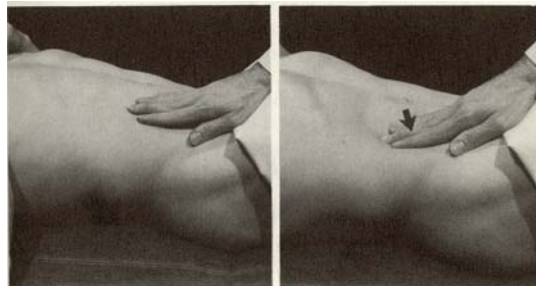
شکل ۲۱

شکل ۲۰

شکل ۱۹

لمس عمقی:

معمولاً برای لمس توده های شکمی به کار می رود. همچنین برای سنجش کبد و طحال (اندازه، خصوصیت،...) از این روش لمس استفاده می شود. در لمس عمقی نیز از سطح پالمار انگشتان استفاده شده تمامی قسمت های شکم معاینه می شود. در صورت وجود هرگونه توده غیرطبیعی لازم است خصوصیات فیزیکی توده، تغییر آن با تنفس و توضیح داده شود (شکل های ۲۲ و ۲۳).



شکل ۲۳

شکل ۲۲

کبد

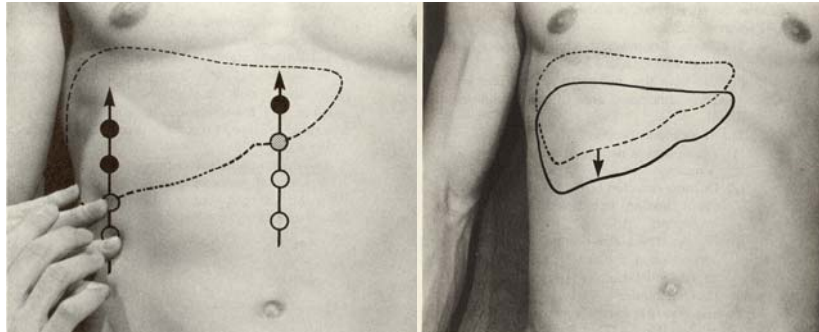
قسمت اعظم کبد در زیر قفسه صدری قرار داشته توسط آن محافظت می شود. بنابراین معاینه آن مشکل است. اما شکل و اندازه آن را می توان با دق و لمس مشخص نمود. همچنین می توان با لمس، اطلاعاتی در مورد سطح کبد، قوام آن و وجود یا عدم وجود حساسیت در لمس بدست آورد.

در دق کبد، از خط میدکلاویکولر راست جهت تعیین اندازه کبد استفاده می شود. معاینه را می توان از حد بالا یا پائین شروع نمود. در پائین، شروع دق از حدود ناف و جهت دق به سمت کبد رو به بالا (از نقطه tympan) و به صورت light می باشد. فاصله بین دو نقطه دق معمولاً ۱ اینچ است. حد تحتانی کبد، محل تبدیل دق tympan به دق dull است. (معمولاً در سطح costal margin یا مختصر بالاتر از آن). مرحله بعد تعیین حد فوقانی کبد در خط میدکلاویکولر راست است که در واقع تبدیل resonance ریه به dullness کبد در حد پنجمین تا هفتمین فضای بین دنده ای می باشد. شروع دق در این مرحله از چهارمین فضای بین دنده ای خواهد بود. در خانم ها لازم است در بعضی موارد سینه (breast) به آهستگی جابجا شود تا فضای مناسب جهت دق ایجاد شود.

لازم به ذکر است که در حین دق، حرکت دست از مچ خواهد بود. پس از مشخص شدن حد فوقانی و تحتانی کبد در دق فاصله بین این دو نقطه بر حسب سانتی متر بیان می شود (شکل های ۲۴ و ۲۵ و ۲۶).

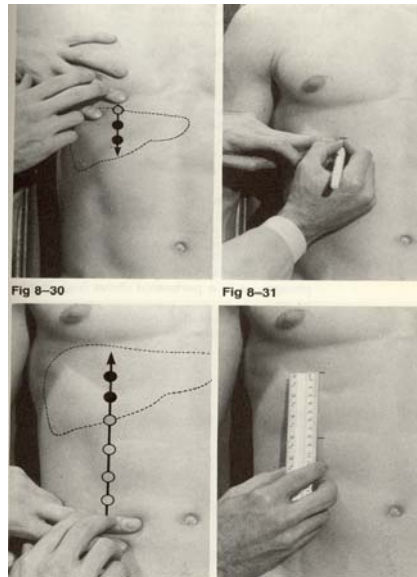
به طوری طبیعی span کبد در مردان مختصر بزرگتر از خانم ها است. همچنین در افراد بلند قد، طول کبد بیشتر از افراد کوتاه است. در صورتی که کبد زیر لبه دنده ای امتداد یافته باشد لازم است حد تحتانی آن با دق ملایم مشخص و اندازه آن بیان شود. بطور کلی اندازه کبد در خط میدکلاویکولر در افراد بالغ بین ۸ تا ۱۲ سانتیمتر است.

اگر چه با دق می توان span کبد را حدس زد اما معمولاً در این روش اندازه کبد کمتر از حد واقعی آن برآورد می شود.



شکل ۲۵

شکل ۲۴



شکل ۲۶

لمس کبد

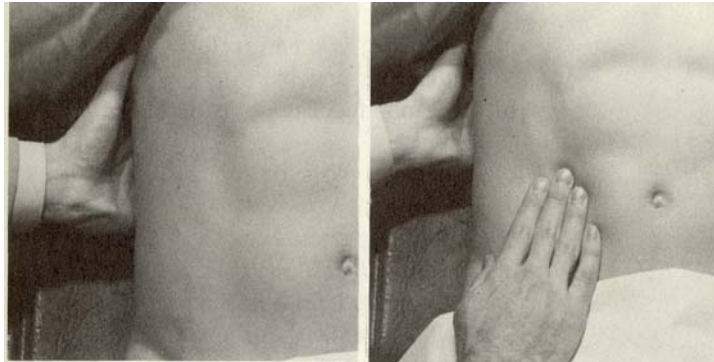
برای لمس کبد دست چپ در قسمت پشت بیمار گذاشته می شود (موازی با دنده های ۱۱ و ۱۲ و در تماس با نسوج نرم آن محل). در صورت لزوم از بیمار خواسته می شود که بدن خود را روی دسته معاینه کننده رها سازد. با فشار دست چپ به سمت بالا، کبد بیمار را می توان راحت تر با دست راست لمس نمود. در لمس کبد، دست راست معاینه کننده باید در طرف بالا و راست شکم، لترال به عضله رکتوس قرار گیرد. بطوری که نوک انگشتان زیر حد تحتانی dullness مربوط به کبد باشد. نقطه شروع برای لمس کبد معمولاً حدود ناف می باشد. بعضی از معاینه کننده ها تمایل دارند که نوک انگشتانشان به طرف بالا به سمت سر بیمار باشد در حالیکه بعضی دیگر جهت مایل را ترجیح می دهند(شکل ۲۷).

از بیمار حین معاینه خواسته می شود که نفس عمیق بکشد. در این حالت سعی می شود لبه کبد با حرکت به طرف پائین، توسط نوک انگشتان لمس شود. در صورتیکه کبد در لمس احساس شود باید از فشار دست کم کرد تا کبد بتواند از زیر انگشتان عبور کند. در این حالت سطح قدامی کبد بخوبی قابل بررسی است(شکل های ۲۸ و ۲۹ و ۳۰).

لبه کبد نرمال می تواند مختصر در لمس حساس باشد ضمناً قوام آن **firm** و **rubbery** است. در حالت طبیعی لبه کبد شارپ و منظم است و سطح صافی دارد. در دم عمیق در افراد نرمال کبد می تواند تا ۳ سانتیمتر زیر لبه دنده ای در خط میدکلاویکولر لمس شود (شکل ۳۱).

تنفس در بعضی افراد سینه ای است تا دیافراگمی. در این افراد لازم است تنفس شکمی با دیافراگم آموزش داده شود تا امکان لمس کبد، طحال و کلیه ها در حین دم فراهم گردد. در مرحله بعد لازم است در طرف لترال و مدیال هم لبه های کبد را لمس نمود تا حدود کبد در طرفین نیز مشخص شود. در این قسمت شروع معاینه از اپیگاستر و خط آگزیلاری قدامی جهت تعیین حدود دو طرف می باشد. لازم است به این نکته توجه شود که لمس از ورای عضله رکتوس مشکل خواهد بود. جهت لمس کبد لازم است فشار دست بر حسب ضخامت و مقاومت جدار شکم تغییر یابد. در صورت عدم لمس کبد، دست راست معاینه کننده باید نزدیکتر از لبه دنده ای قرار گیرد و معاینه تکرار شود.

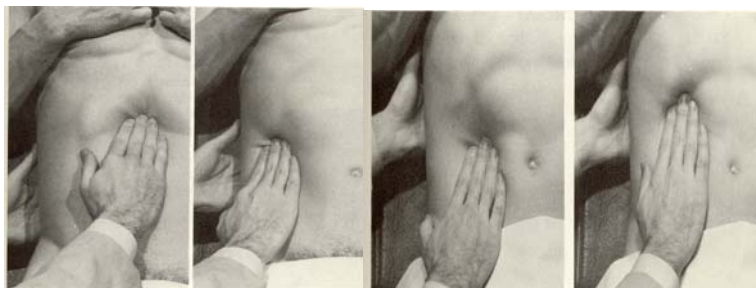
روش دیگر لمس کبد روش قلاب کردن است که بخصوص برای لمس کبد در افراد چاق کاربرد دارد. در این روش معاینه کننده در طرف راست قفسه سینه بیمار قرار می گیرد. ضمناً جهت معاینه برعکس روش قبلی است (یعنی معاینه کننده در این روش به پای بیمار نگاه می کند). هر دو دست در کنار هم در طرف راست شکم زیر حد **dullness** کبد قرار می گیرند (معمولاً نزدیک به لبه تحتانی دنده های راست). انگشتان به صورت قلاب در آورده شده، شکم به سمت بالا و داخل به طرف لبه تحتانی دنده ها فشار داده می شود. ضمناً از بیمار خواسته می شود دم عمیق انجام دهد (شکل ۳۲). کیسه صفرا به طور نرمال قابل لمس نبوده حساسیتی در ناحیه کیسه صفرا (سطح تحتانی کبد) وجود ندارد.



شکل ۳۲

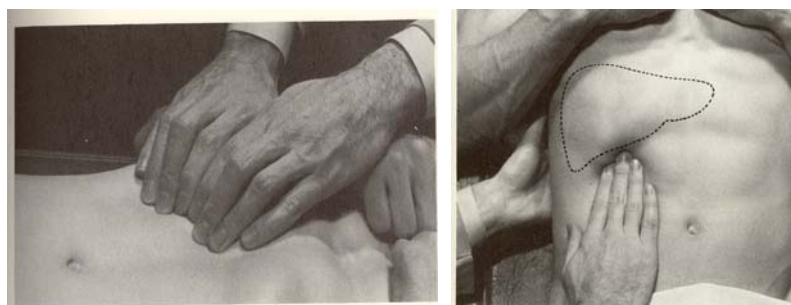


شکل ۳۱



شکل ۳۰

شکل ۲۹



شکل ۳۲

شکل ۳۱

طحال

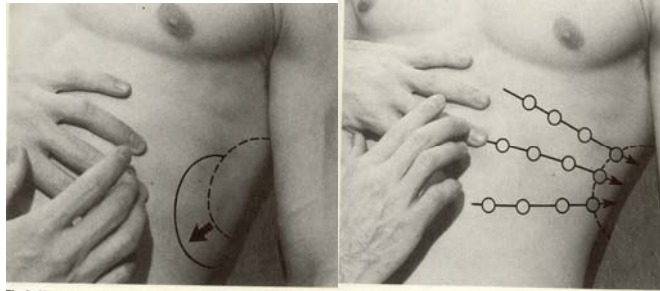
در حالت عادی طحال در حفره شکم نزدیک دهمین فضای بین دنده ای درست خلف خط آگزیلاری میانی در سمت چپ قرار گرفته و قابل لمس نیست اما زمانی که طحال بزرگ شود، به سمت جلو و پائین و به طرف وسط کشیده شده اغلب سبب محو شدن حالت tympan مربوط به هوای معده و کولون در طرف چپ می گردد. در این حالت طحال زیر لبه دنده ای چپ قابل لمس خواهد بود.

دق طحال

دق طحال کمتر کاربرد بالینی دارد اما از خط آگزیلاری قدامی چپ از پائین ترین فضای بین دنده ای شروع می شود. معمولاً این ناحیه در دق tympan است. سپس از بیمار خواسته می شود که دم عمیق انجام دهد و دق تکرار می شود. در صورتیکه طحال اندازه نرمال داشته باشد معمولاً این ناحیه همچنان tympan می ماند (شکل ۳۳).

حد طبیعی طحال در دق حدود ۷ سانتیمتر است.

روش دیگر دق طحال: از قسمت قدام و پائین همی توراکس چپ بین resonance ریه در بالا و لبه دنده ای شروع می شود. جهت معاینه بطور مایل به طرف خط میدآگزیلری چپ است. با ادامه دق، tympany به طرف لترال ادامه می یابد. در صورت وجود tympany بخصوص در سمت لترال، بزرگی طحال وجود ندارد. Dullness طحال نرمال معمولاً توسط dullness سایر نسوج در خلف شکم مخفی می شود (شکل ۳۴).

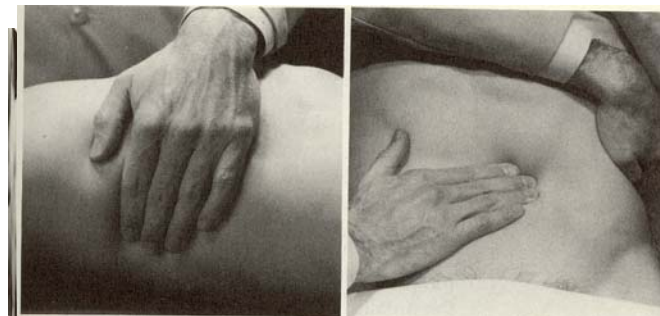


شکل ۳۳

شکل ۳۴

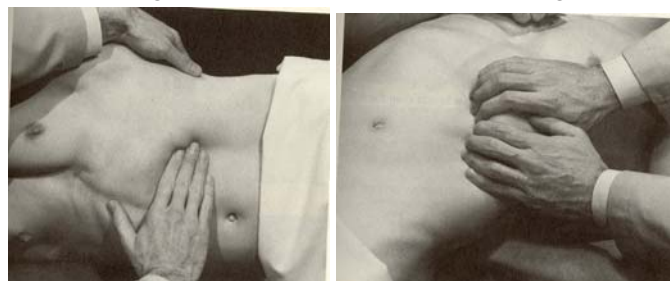
لمس طحال

برای لمس طحال دست چپ در زیر بیمار در قسمت تحتانی قفسه صدی و نسوج اطراف در سمت چپ قرار می گیرد و این قسمت را به سمت بالا فشار می دهد. دست راست نزدیک ناف قرار گرفته و بر روی شکم به سمت طحال با فشار ملایم حرکت می کند. لازم است معاینه طحال از پائین شکم شروع شود تا در صورت بزرگی طحال اشتباهی رخ ندهد. از بیمار خواسته می شود که دم عمیق انجام دهد و سعی می شود که لبه طحال با نوک انگشتان لمس شود. در صورت لمس نشدن معاینه با فاصله ۱ اینچ به سمت لبه تحتانی دنده ها در سمت چپ تکرار خواهد شد. در این مرحله هرگو نه حساسیت در لمس و قوام طحال سنجیده شده یادداشت می گردد. ضمناً فاصله بین پائین ترین حد طحال و لبه تحتانی دنده های چپ اندازه گیری می شود. لبه طحال در فرد نرمال سفت تر و محوتر از کبد می باشد (شکل های ۳۶ و ۳۵). در مرحله بعد بیمار به پهلو راست خوابیده پاها را بداخل شکم جمع می کند و معاینه با دو دست تکرار می شود. در این وضعیت نیروی جاذبه طحال را به سمت جلو و راست رانده لمس را آسان تر می سازد (شکل های ۳۷). روش قلاب کردن دست ها نیز در لمس طحال می تواند استفاده شود. در این روش معاینه کننده در طرف چپ بیمار قرار می گیرد و انگشتان هر دو دست به صورت قلاب بر روی حد تحتانی دنده های چپ قرار می گیرند. سپس در حالیکه بیمار نفس عمیق می کشد انگشتان دست به سمت داخل و بالا فشار داده می شود (شکل ۳۸).



شکل ۳۵

شکل ۳۶



شکل ۳۷

شکل ۳۸

لمس اُتورت شکمی

در ابتدا با انگشتان دست راست شکم باید بطور عمیق در قسمت بالا (اپیگاستر) مختصر متمایل به سمت چپ و در خط وسط فشار داده شود (شکل ۳۹). در افراد لاغر بخصوص می توان ضربان اُتورت را که به سمت بالا انتشار یافته لمس نمود. شایان ذکر است که گاهی اوقات این مانور منجر به ایجاد ناراحتی مختصر در فرد می گردد. در افراد چاق لازم است از نوک انگشتان هر دو دست که بطور عمقی در دو طرف محل مشاهده ضربان اُتورت قرار می گیرند جهت لمس اُتورت استفاده نمود (شکل ۴۰).

در افراد بالاتر از ۵۰ سال لازم است عرض اُتورت را با قرار دادن دست در هر طرف محاسبه نمود (شکل ۴۱). بطور نرمال اُتورت عریضتر از ۳ سانتیمتر نخواهد بود.



شکل ۳۹



شکل ۴۰

شکل ۴۱

منابع :

1. Guide to physical examination and history taking, BATES' 2003.
2. Rapid access guide to the physical examination, Donal W. Novey .