

الباب الرابع

دينامكية السموم والملوثات البيئية

خلال

الكبد وأستجابته لها

obeikandi.com

مقدمة

عرفت إصابة الكبد بالسموم منذ عام ١٨٩٠ و أهتموا بآليات الترسيب الكبدى للسموم عقب التعرض لها (كالفوسفور الأصفر) و الخمول الكبدى(بالتعرض للزرنىخ و رابع كلوريد الكربون و الكلوروفورم).

حيث يصل الإمداد الدموى الأساسى و ما يحملُه من مواد غذائية و جزئيات سامة ثم امتصاصها من المناطق المختلفة للجهاز الهضمى خاصة القناة المعد معوية (Gastrointestinal duct) عن طريق الوريد البابى الكبدى الى الكبد بموقعه النمونجى و الذى يعد مرحلة وسيطة بين الجهاز الهضمى و الدورة الدموية العامة و من هذا الموقع المتفرد يمكنه أداء الدور الفعال فى التخلص من السموم و طرحها (Elimination) سواء من خلال تمثيلها بواسطة التفاعلات الأولية (Primary reactions) لجزئيات أكثر قطبية يتم اخراجها من خلال إحدى المسارات التالية :

- يتم إخراجها مباشرة من الجسم
- تنطلق من الدورة الدموية للكلى فتطرحها خارج الجسم عن طريق البول (حيث يلعب الكبد دورا ثانويا بالنسبة للكلى فى عملية الإخراج)
- تنطلق منه فى دورات متتابعة للدورة و هنا يمكن أزالته بالاقراز

الصفراوى

- يقوم بتمثيلها من خلال التفاعلات الثانويه (Secondary reactions) حيث ترتبط خلالها جزئيات السموم بنواتج داخلية المنشأ مما يسهل عليها وسيلة نقلها و طرحها خارج الجسم و هو ما سيناقتش تفصيلها فيما بعد .
- بالإضافة لإخراج المركبات خاصة العضوية الغير ذاتية يعاد

امتصاصها مرة أخرى وتدخل الدورة الكبدية (Eterohepatic cycle) مثلها
مثل أحماض الصفراء وبعض الهرمونات وهنا يطول بقاءها بالجسم و لهذا
يفضل إيقاف هذه الدورة ليتسنى سرعة التخلص منها وهو ما يحدث عند
التسمم بمركبات الزئبق العضوية مثل ميثيل الزئبق حيث يتم إدخال مادة
(Polythial resin) للقناة الهضمية فترتبط بميثيل الزئبق وتمنع إعادة امتصاصه
فيرتفع تركيزه في الكبد الى ٥٠ ضعف تركيزه بالبلازما لسرعة ارتباطه بها
بمجرد أفراد للصفراء وأنه إما أن يعاد امتصاصه من الأمعاء ويعاد للكبد
بالدورة الكبدية الداخلية ويفرز بالبراز ، وعند إصابة الكبد تنخفض مقدراته
على الإخراج .

يُزن الكبد بالشخص البالغ ١٢٠٠ - ١٥٠٠ جرام وينقسم لفصين (lobes) بواسطة أخدود (groove) ويحاط الكبد بكبسولة من النسيج الضام تسمى بكبسولة جيلسون (Glisson's Capsule) وموظف مع الغشاء المصلي الشفاف المبطن للتجويف البطني: الصفاق (peritoncum). و (hilum : porto) الكبدية تم تعريفها جيدا فتوضح أين توجد الأوعية الدموية وقنوات الصفراء و تدخل أحبال النسيج الضام للكبد في منطقة (hilar) ولكن أيضا من الكبسولة و تتشعب بدون نظام وفي النهاية تكون قلب اللحمية المحيطة لفصيصات الكبد الهرمية المنتظمة والشريان الكبدي والوريد البابي والأوعية اللمفية وقنيات الصفراء تتبع نفس المسلك والأسلوب في التفرعات.

١- الأسلوب التشريحي لفص الكبد (الوحدة الوظيفية)

١-١- يعد الأسلوب الكلاسيكي العلمي لتمثيل العلاقة بين خلية الكبد والأوعية الدموية التي تمدها بالدم والنظام المراري لها هو دراسة شكل فص الكبد المداسي كوحدة وظيفية (Function unite) حيث تحاط كل وحدة بحاجز وفراغ كيرنان (Kiernan) بنسيج ضام تترتب عليه عدة فصوص حول فراغ كيرنان بينما الفصوص المتاخمة تفصل بحاجز كيرنان والمحتوى على أصغر تفرعات للشرايين والأوردة من فراغ كيرنان و أصغر قنيتات للصفراء والأوعية اللمفية والتي تبدأ عند النهاية العمياء في الحاجز .

حيث يتوسط الفص الوريد الكبدي الطرفي (Terminal Hepatic Veinule) حيث تترتب الخلايا الكبدية بنظام شعاعي (Cenytri lobulaily) في شرائط أو أحبال بسمك خلتين حول النهاية الطرفية للوريد الكبدي الطرفي والمعرضة للدم من الوريد البابي (Portal vein) والشريان الكبدي (hepatic anery) والمتدفق من خلال الفراغات الموصلة الداخلية عن طريق التجاويف الداخلية الكبدية (H sinusoids) .

١-٢- فجردان هذه التجاويف ذات نفاذية للجزيئات الكبيرة نسبيا ليتم اخذ بعض الايونات بواسطة البروتينات الناقلة، أما المركبات الغير أيونية فاليه نقلها غير مفهومة لأن بالضبط ، أما المواد المذابة فمن الممكن انتقالها من خلايا الكبد للصفراء أو الدم من خلال عمليات نقل نشط وسلبى . أما السموم ذات الطبيعة الليبيدية ففرصة نقلها ضعيفة جدا حيث يتم تمثيلها أو لا لمركبات

أكثر قطبية بالتفاعلات الأولية ثم يتم اقترانها ببعض المكونات الحيوية بالجسم (التفاعلات الثانوية) ليسهل إخراجها من الجسم .

١-٣- ويلاحظ أن شرائط الخلايا البرانشيمية تترتب في شكل خلايا كبدية عديدة الأضلاع (Polygonal hepatocytes) مثبتة بجوار بعضها ولها عمر يناهز تقريبا ١٥٠ يوم في حيوانات التجارب . وللخلية الكبدية تماسات هامة بأسطحها الثلاث الجانبية : واحد مع الجيب الدموي (Sinusoids) والثاني مع قنيات الصفراء والمسئول عن الانتقال الصفراوي (Biliary transport) والأخير مع الخلايا الكبدية الأخرى .

١-٤- ونواة الخلية الكبدية كبيرة مستديرة وتحتوى على واحد أو اثنين من النويات البارزة تتطور (polyploidy) مع تقدم العمر . وتتمركز الميتوكوندريا أو السيتوبلازم أو أنزيمات الميتوكوندريا والمتضمنة في السلسلة التنفسية والشفرة التأكسدية وأكسدة الأحماض الدهنية وتخليق البروتين وأماكن هامة في دورة حمض الستريك كما تلعب دورها في التحكم فى اتزان الأيونى وتمثيل الماء .

١-٥- أما الريبوسومات فربما لا تتصل أو تشارك مع الأندوبلازم الشبكي والذى له مظهر رفائقى (lamellar profile) ولكنها تدخل فى تخليق البروتين خاصة الألبومين كما أنها تخلق أنزيمات جلوكوز -٦- فوسفاتيز ودمج الجليسيريدات الثلاثية والبروتينات إلى ليبوبروتينات والى تفرز خارج الخلايا (exocytosis) .

أما الأندوبلازم الشبكي الخشن (Rough Endoplasmic Reticulum RER) فيلعب دوره فى تكوين الجليكوجين (Glycogenesis) أما الأندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum SER) والذى لا يحتوى على ريبوسومات متصلة به فتكون تراكيب أنبوبية وعائية . ويتضمن الأندوبلازم الشبكي الخشن عمليات تمثيل البروتين والسكريات والليبيدات و التحول الحيوى للمواد الغذائية من خلال عملية الأكسدة والأختزال والتحلل المائى أو الأرتباط (الاقتران) مع مركبات حيوية لتسهيل خروجها من الجسم وخلال هذه التفاعلات تتحول المواد الليبوفيلية (المحبة للدهون) الى مواد هيدروفيلية (محبة للماء) و وظيفة الرئيسية هى هدم الأسترويدات وتمثيل الكوليسترول

والبيرويين والليبيدات الذائبة والفيتامينات والأحماض الدهنية والجليكوجين المختزل .

أما الأندوبلازم الشبكي الناعم فيحتوى على أنزيمات السيتوكروم ب-٤٠٠ نظام (مونو اكسجينيز) والمعتمد على السيتوكروم ب-٤٥٠ أو الفلدين أدنينين داي نيوكليوتيد المحتوى ايضا على أنزيم المونواكسجينيز بدرجة أكثر من الأندوبلازم الشبكي الخشن. ويلاحظ أن بعض الأنزيمات تحس المواد الغريبة لاعطاء زيادة فى تزايد الشبكة الأندوبلازمية الناعمة وهذه العملية عكسية فبعد ازالة الحث فان كمية الأندوبلازم الشبكي الناعمة تعود لمستواها العادى .

١-٦-٦- ويوجد عند محيط الفص الكبدى الفراغ البابى (Petal Space : Ps) والمحتوى على تفرعات من الوريد البابى (Portal vein) وشريان كبدى (H. arteriole) وقناة الصفراء (Bile duct) ليمدوا قطاع (Sector) من الفص الكبدى :الجيب الكبدى:الأسنة (Liver acini) بالدم شكل رقم (٤-١) : ولا يوجد اتصال طبيعى بين أسنتين وخلايا الأسنة منحنية (Sinusoidal) لتلامس خلايا أشعة اخرى وبهذا الاتصال المكثف لخلايا الأسنة تكون امتداد يتصل بأوعيتها الاساسية .

وتظهر بالأسنة ثلاثة مناطق دائرية (٣،٢،١) وإعتمادا على بعدهم عن الفرع الوعائى الطرفى الذى يمدهم بالدم يختلف نشاطهم التمثيلى ، فنشاط انزيمات التنفس عالى بالمنطقة (١) والقريبة من الوعاء المصدر الطرفى أما المنطقة (٣) فغنية بالأنزيمات والمعتمدة فى عملها على نيكوتين أميد داي نيكليوتيد المختزل (NADPH₂)

١-٧-٧- أما الليسوسومات (Lysosomes) وجسم جولجى (Golgi apparatus) فتتمركز بين النواة وقنوات الصفراء وتعد الليسوسومات كمنظفات فى الخلية الكبدية وتحتوى على عديد من الأنزيمات المحللة مائيا وتلعب دورها فى عمليات الجزئيات الكبيرة والتمثيل للمركبات داخلية المنشأ وخارجية المنشأ وتراكم المواد الغير المهضومة .

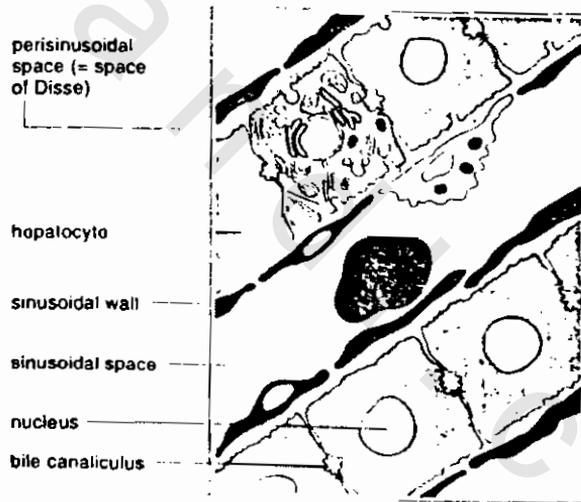
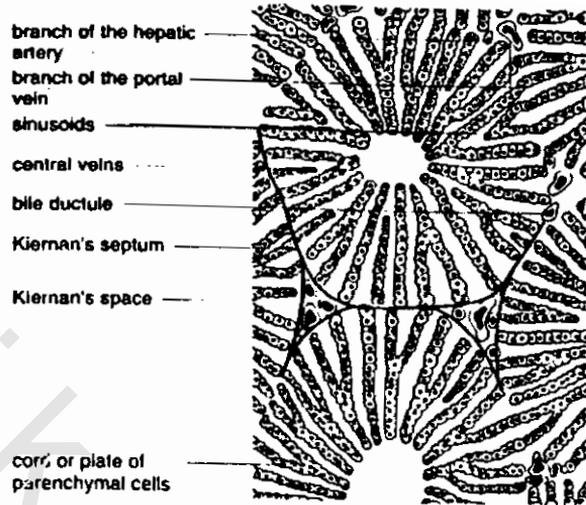
وربما تحتوى على بقايا مهضومة مثل الفريتين (Ferritin) والليبوفوسكين (Lipofuscin) وصبغات الصفراء والنحاس ١-٨- أما جسم جولجى فيحتوى على بعض الليبوبروتينات منخفضة الكثافة (VLDL) فى أوعيتها المفرزة والذى يفرز خلال الجيوب الأسنية (Sinusoids) كما أنه يشترك فى تخليق الجليكوبروتينات والجدول التالى يوضح تجزئيات الليبوبروتين و تركيبها ووظيفتها :

جدول رقم (٤-١) : تجزئيات الليبوبروتينية بالجسم و تركيبها ووظيفتها:

الوظيفة	تجزئه الليبوبروتين
ينقل الدهون من الأمعاء لأنسجة الجسم	كيلو ميكرون
ينقل الكوليسترول من الأمعاء للكبد	ليبوبروتين عالي الكثافة
ينقل الكوليسترول	ليبوبروتين منخفض الكثافة
ينقل الجليسيريدات الثلاثية من الكبد لأنسجة	ليبوبروتين منخفض الكثافة جدا

١-٩- أما الأنبيبات الميكرونية (microtubules) والخيوط الدقيقة (micro fitaments) فتكون هيكل وعضلات الخلية فهما بالخلية الكبدية لهما أهمية خاصة لتكامل التركيب الخاص بقنيات الصفراء .

أما الجيوب الكبدية الدموية (Sinusoids) فغير منتظمة و فراغاتها مملوءة بالدم تقع بين الخلايا الكبدية وتتصل بالوريد البابى فوريد الفص المركزى (Centrilobular v.). أما فراغ جدر الجيوب الدموية والخلايا الكبدية فيسمى بفراغ ديسى (space of disse) ويحتوى على ألياف شبكية تساند وظيفتها ويندمجوا مركزيا مع الغشاء القاعدى لوريد الفص الوسطى وطرفيا مع الغشاء القاعدى للقنوات فى حاجز كيرنان.



شكل رقم (٤-١) : رسم تخطيطي لتشريح الكبد

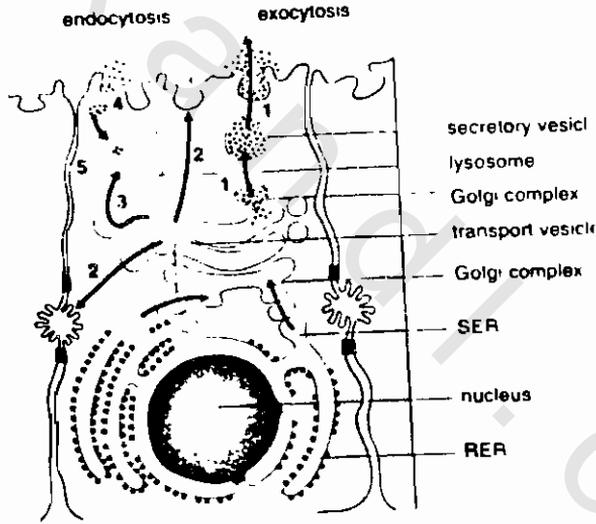
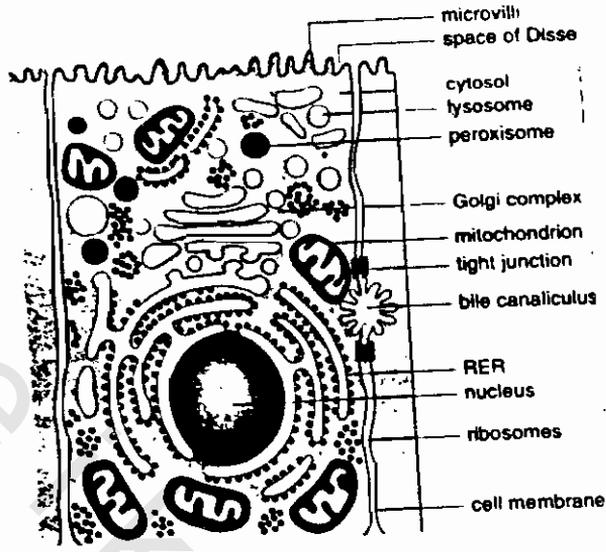
ويتكون الجدار الأسنى من خلايا أندوسيليال وخلايا (Kupffer) ذات النشاط الأكتهاى وتكون خلايا الأندوسيليال عالية التقيب (fenestrated) جدار يسمح بالتبادل التمثلى النشط بين الدم وخلايا الكبد وهذه الثقوب تكيف جدار الأسنات وتسمح لبلازما الدم بالدخول الى الفراغ القبل أسنى (perisinusoidal) والذى يحتوى على خلايا مخزنة للدهون حيث تتضمنها عمليات تخليق وتراكم الدهون كذلك تمثيل وتخزين فيتامين (أ) و عملية تكوين الفيبروجين كما يساهم فى تركيب الأسنة شكل رقم (٤-٢).

١-١٠-١- وتكون الخملات الدقيقة (microvilli) بالخلايا الكبدية مسؤولة عن أخذ النواتج الى عمليات استخدامها و أفراد نواتج العملية لبروتين الدم والجلوكوز.

١-١١-١- أما نظام القنيات (Canalicular system) فيتكون من قنابات صغيرة ($1 \pm$ ميكروميتر) وتتركز فى الفراغ الخلوى بين خليتين كبيرتين وتنفذ الخملات الدقيقة الغير منتظمة فى القنيات ويساعدها الخيوط الدقيقة . و مركزيا فالقنوات تبدأ عند النهاية العمياء وطرفيا ويقودو الى قنيات الصفراء بالفصوص فى قنوات هيرنج (Hering) والتي تكون الأنتقال بين القنوات الخلوية الكبدية وخلايا قنيات الصفراء . أما قنيات الصفراء (bile ductules) والمتمركزة فى الثالث الوابى (portal triad) بالرغم من أنهم فى بعض الأحيان أيضا يكونوا فى الفصيص الطرفى. ويتكون من ٢ - ٦ خلايا مكعبة طلائية لها خملات دقيقة قصيرة مرتبة حول المحفظة (lumen).

و الأنتقال من قنيات الصفراء لقناة كبدية صفراوية (intrahepatic bile duct) يكون تدريجى. وكلما زاد قطر القنية تتغير الخلايا الطلائية من المكعبة الى العمودية. أما السيوبلازم فى هذه الخلية فقلما ما يحتوى على فجوات بينوسيتوزية (pinocytotic vacuoles) والتي تشير لإعادة أمتصاص نشط وأفرازى أيضا فتركيب قنيات الصفراء يتغير من قنوات صفروية لأفراز البيكربونات والكلوريد أو لإعادة الأمتصاص أو لأفراز الماء والاليكتروليات والجزئيات الكبيرة تنتقل الى محفظة قناة الصفراء.

أما أعصاب (innervation) الكبد فهى سيمبثاوية وبارا سيمبثاوية والعصب المبهم (رئوى معدى) ينبة افراز الصفراء .



شكل رقم (٤-٢) : رسم تخطيطي يبين عصينات الخلية الكبدية:

أ - العصينات الخلوية الهامة

ب - عمليات الأنقسام الداخلية والخارجية

٢- الدورة الكبدية (Hepatic circulation) :

٢-١- يوضح الشكلين التاليين رقم (٤-٣) ورقم (٤-٤) كيفية وصول الدم للخلايا الكبدية ، حيث يتفرع الوريد البابي و الشريان الكبدى بداخل الفصوص فى المنطقة البابية . ويحمل الوريد البابى حجم كبير من الدم مباشرة الى الأسنان ، أما الشريان الكبدى فيمد الدم بالأكسجين .

و على مستوى فصوص الكبد يكون الوريد البابى الطرفى و الشريان وتفرعات الشريان الطرفى ضغيرة (plexus) حول قنابات الصفراء .

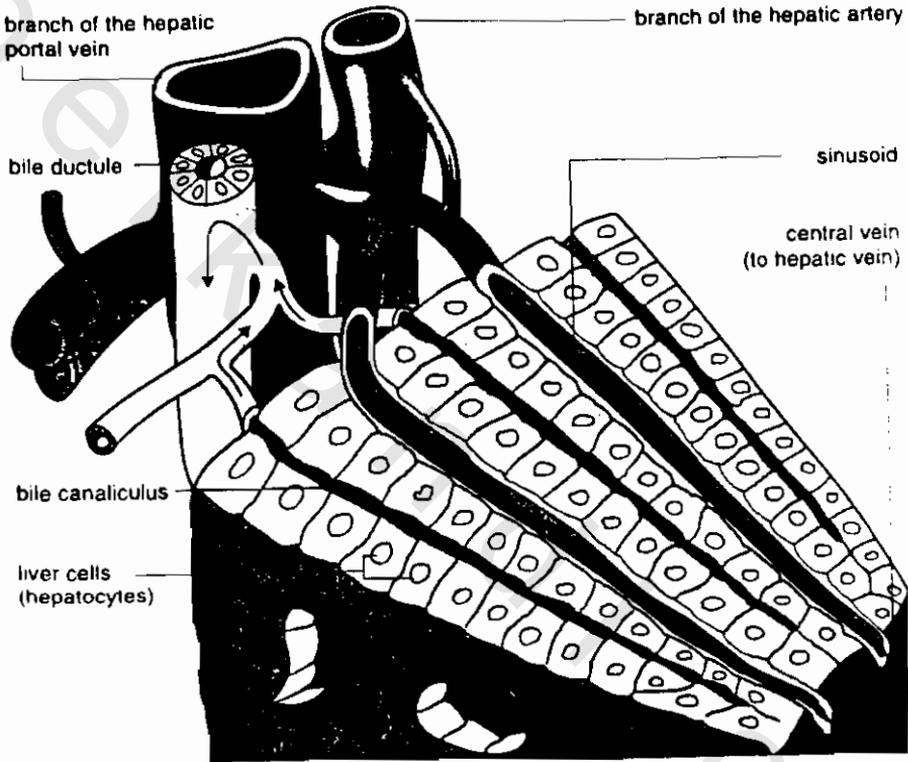
و يمر الدم الشريانى مباشرة أو غير مباشرة خلال الوريد البابى الطرفى وهنا يمد الدم بالأكسجين و الغذاء والمواد المتكونة و يصل الى أطراف الفصوص وتكون النتيجة أن الخلايا الطرفية تكون أغنى الخلايا الممدودة بالغذاء والأكسجين وهذا يشير مورفولوجيا لقاعدية عالية (Basophilia) وتراكم أكثر بالأطراف عن المركز .

أما الشعيرات الليمفاوية والموجودة فى كبسولة الكبد وفى المنطقة البابية (ولكن ليس خلال الخلايا البرانشيمية) ليس لها أى اتصال بفتحات مع الفراغ القبل أسنى (perisinusoidal) .

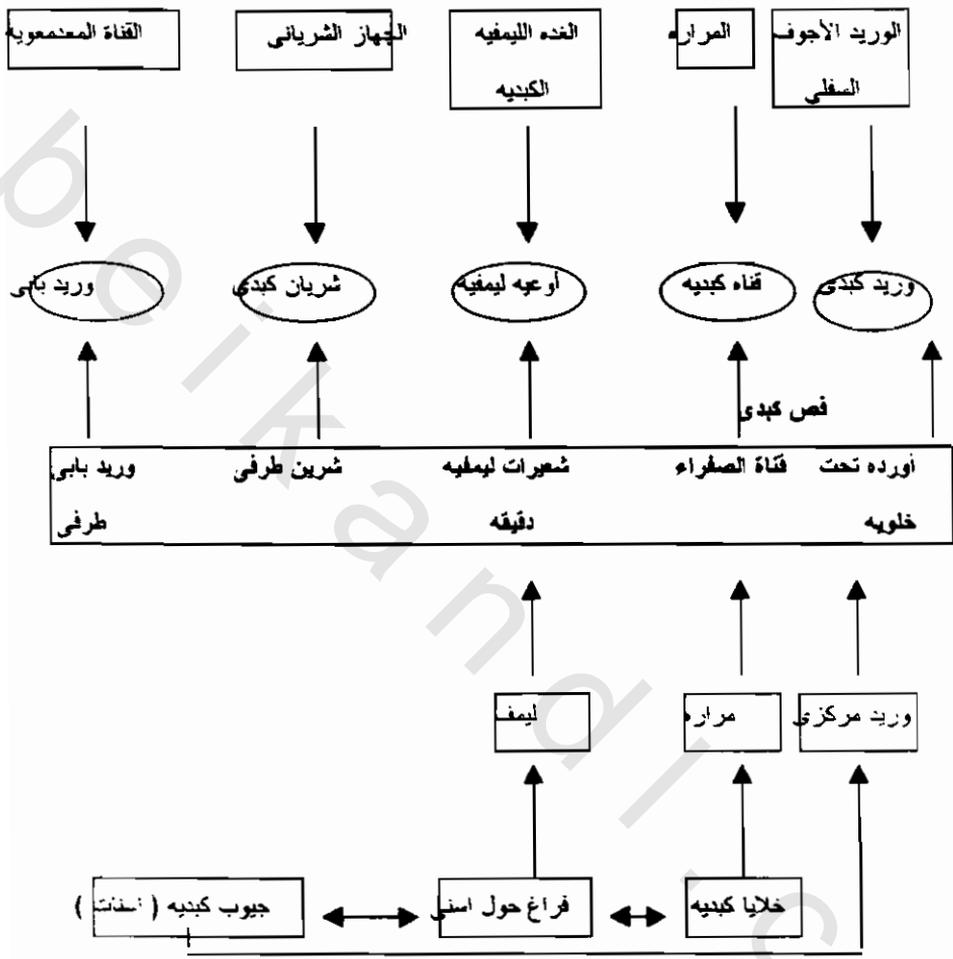
وتنتشر السوائل الغنية بالبروتين من هذه الفراغات الى الشعبات الليمفية فى الثالوث البابى حيث يتدفق الليمف خلال الشبكة الليمفية المكثفة حول الشرايين والأوردة فى الكبد دائما الى الأوعية اللمفية الكبيرة وفى النهاية الى الكبسولة حيث تتحد الأوعية اللمفية فى الوريد البابى الكبدى .

٢-٢- ويصل الأمداد الأولى بالدم للكبد من الوريد البابى ، شكل رقم (٤-٥) و الذى يجمع الدم الوريدي (venous blood) من الأمعاء فالكبد يتوسط بين قناة الأمعاء الدقيقة والدورة العامة فهو فى وضع مثالى ليلعب دوره فى تمثيل المواد الغذائية المأخوذة بالجسم والتمثيل الهدمى (Detoxication) للسموم الممتصة مع الغذاء .

وخلايا الكبد الابيسليومية هي وحدة تركيب الكبد ومعدة لوظائف متعددة لهذا العضو كالتخزين و الافراز والتمثيل و الاخراج .ونواتج التمثيل المتكونة بالتمثيل الكبدي سواء للغذاء أو السموم الغريبة ربما تنفرد في الدورة الدموية أو تخرج في الصفراء (bile) ونواتج الفضلات الغير غذائية تنفرد من الكبد للدم وربما تزال من الدم وتفرز الصفراء.



شكل رقم (٤-٣) : شكل تخطيطي لأستنين متاخمتين والأمداد الدموي



شكل رقم (٤-٤) : رسم تخطيطي يوضح الأمداد الدموي للكبد

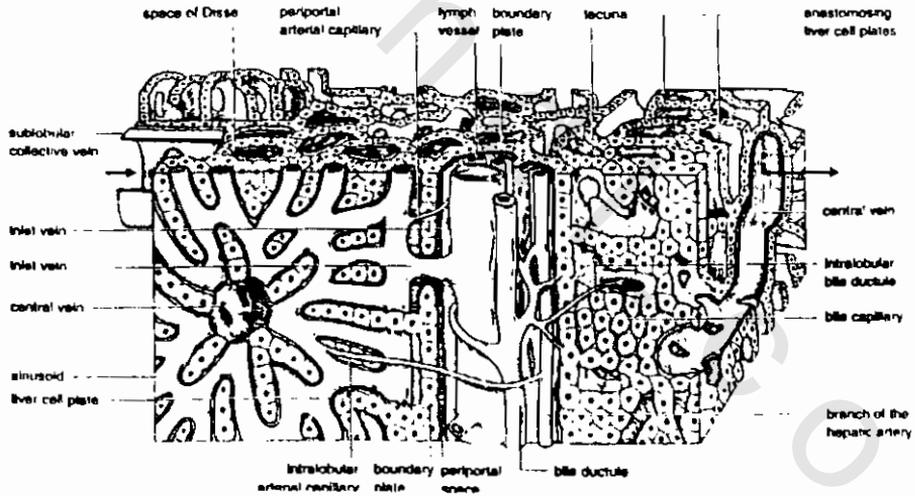
والنتيجة النهائية ان الكبد يلعب دور ثاني للكلية في الإخراج وفي نفس الوقت فدوره أهم دور في كل الاتسجة من حيث تكوين ممثلات للسموم الغريبة التي تخرج ، و طالما أن الإخراج الكبدى يعتبر أقل وضوحا عن الإخراج الكلوى وأكثر صعوبة فى قياس مدها وهو ما أدى لأهماله حتى النصف الآخر من القرن العشرين .

٢-٣- جدر الجيوب الدموية (Sinusoidal walls) تعتبر منفذة بحرية للجسيمات الكبيرة ولكن عملية اخذ بعض الايونات من الدم ربما يمكن تسهيلها بواسطة نقل البروتينات ، والآلية التي بواسطتها تتركز السموم والمواد الغير أيونية (noionic) بالكبد لم تزال غير واضحة .

أما المواد الذائبة فربما تنقل من الخلايا الكبدية للمرارة أو للدم بعمليات نقل نشط وسلبى ولكن بالنسبة لأغلب جزيئات السموم والمواد الغريبة الليبوفيلية فهناك انتقال قليل قبل التمثيل للمركبات القطبية .

و تمثيل هذه المركبات غالبا ما يرتبط بنظام الأوكسدة ذو الوظيفة

المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO).



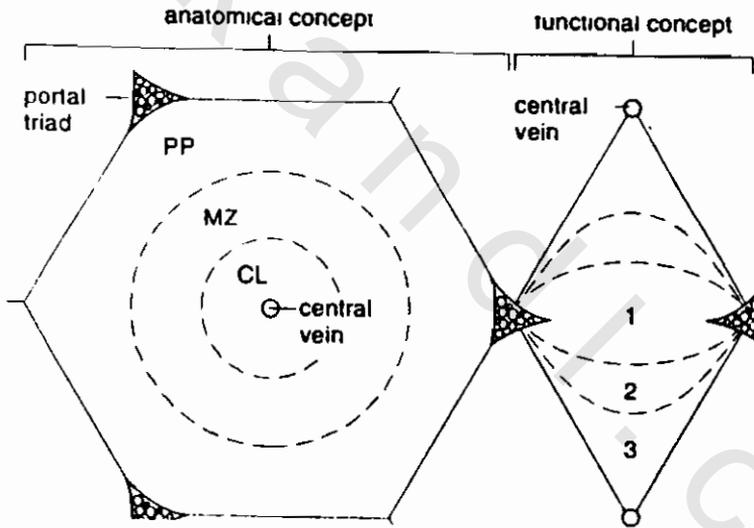
شكل رقم (٤-٥) : الأمداد الدموى للكبد

٣-العلاقة بين التركيب الكبدى والدورة الدموية الدقيقة :

٣-١- يوجد نوعان من الفصوص يمكن تمييزها مورفولوجيا كما سبق و هى :

- الفص الكبدى الكلاسيكى مع الوريد المركزى فى مركز الفص وفراغ وحاجز كيرنان والتي تعين حدود التركيب السداسى .
- الفص البابى (Portal lobule) والذي يكون مثلث مع الأوردة الثلاثة بمركز الفصوص فى ركنها والمثلث الباقي فى المركز .

وبالإضافة لذلك فالقصور المورفولوجى الواضح للعالم الفسيولوجى رابابورت (Rappaport) أوضح القصور الديناميكي (الحركى) للدورة الدقيقة لأسنات الكبد حيث أوضح ثلاث مناطق دورية منفصلة لكل أسنة ، شكل رقم (٤-٦) :



شكل رقم (٤-٦) : قطاع عرضى لوحدة الكبد الوظيفية حيث الوحدة بالجهة اليمنى كما وصفها العالم الفسيولوجى (Rappaport)

حيث افترض تقليدا أن انسجة الفص الكبدى فى الوريد المركزى يتوسط الفص والأوردة البابية الثلاثة بالأركان تمثل وحدة الكبد الوظيفية

المورفولوجية والصفات الوظيفية للنسيج يعتقد أن حدودها تعين بواسطة دوائر وهمية حول الوريد المركزي وأن الموائمة المتخصصة للنسيج والمواد السامة تقدر بقوة صفاتها البيوكيميائية والمتوقعة كنتيجة للضرر الظاهر بهذا النظام المركزي .

وهذا ما دفع العالم الى دراسة الإمداد الدموي في الفصيص الكبدى حيث وجد أن الدم خلال الفص يرجع خارجا لمنشأة الأصلى بأكثر من واحد من مصادر أى من الثالوث اليبابى بركن الفص ومن هنا طور أكثر الوظائف تعقيدا لجزيئية برانشيما الكبد حيث أن برانشيمية الكبد تترتب في حلقات حول الأوعية الدموية المصدرة و تبدأ مع الوريد اليبابى كمحور طولى .

أما الحلقة (الطوق) الثانى فهو الأكبر ويحيط بالأول وعلى ذلك قسم الفص لثلاث مناطق ١ ، ٢ ، ٣ على اساس فيسيولوجى وهو الاختلاف فى تراكم الأوكسيجين والمواد الغذائية الممدودة بالدم لهذه المناطق : فالخلايا بالمنطقة (١) تكون فى الموقع الأكثر تفضيلا يليها الموقع (٢) فالموقع (٣) والذى يتلقى المواد الغذائية والأوكسيجين ولكن بدرجة فقيرة نسبيا عن الاول .

ويحتوى موقع المنطقة (٣) على الوريد المركزى والذى سماة رابابورت بالوريد الكبد الطرفى والخلايا الكبدية بالمنطقة (١) أقرب للوعاء المورد أو المصدر مقارنة بالمنطقة (٣) والموجودة فى طرف الأسنان (MA) .

وتستقبل المنطقة (٣) الدم المحتوى فعلا على نواتج التبادل من المنطقة (١) و المنطقة (٢) حيث المنطقة (٢) هى مساحة أنتقالية بين المنطقة (١) و المنطقة (٣) حيث تتأثر المنطقة (٣) كثيرا بالدورة الدموية (فقر دم (Anoxmia ischemia)) حيث الأوكسيا (anoxia) تعنى نقص الأوكسيجين فى الدم أما الاتوكسيميا فتعنى عدم تأكسد الأوكسيجين فى الدم و الأسكيميا تعنى فقر دم موضعي ناشئ عن عقبات تعترض تدفقه أو احتقان (Congestion) أو اضطراب الغذائى .

٣-٢- أما بالنسبة لأحجام هذه المناطق الثلاث فتتغير باستمرار نتيجة النشاط الشريانى. و تصفى الشريانات محتوياتها فى الأسنان أو فى الوريد اليبابى

الطرفى مباشرة أو خلال وهذه الدورة الدقيقة تنظم بالشريينات خلال التنبيه العصبى والهرمونى وأملاح الصفراء وتتأثر بالمواد الغريبة والسموم التى تدخل الأسنه .

٣-٣-٣- وهناك فرق فى أمداد الأكسجين بين المساحة القبل بابيه و القبل وريدية فى منطقة الأسنان (MA) تعطى تدرج فى المناخ الدقيق لها والتى تجعل امكانية لنشاط بعض الأنزيمات وهنا يمكن تقسيم منطقة الأسنان (MA) (لثلاث مناطق هي :

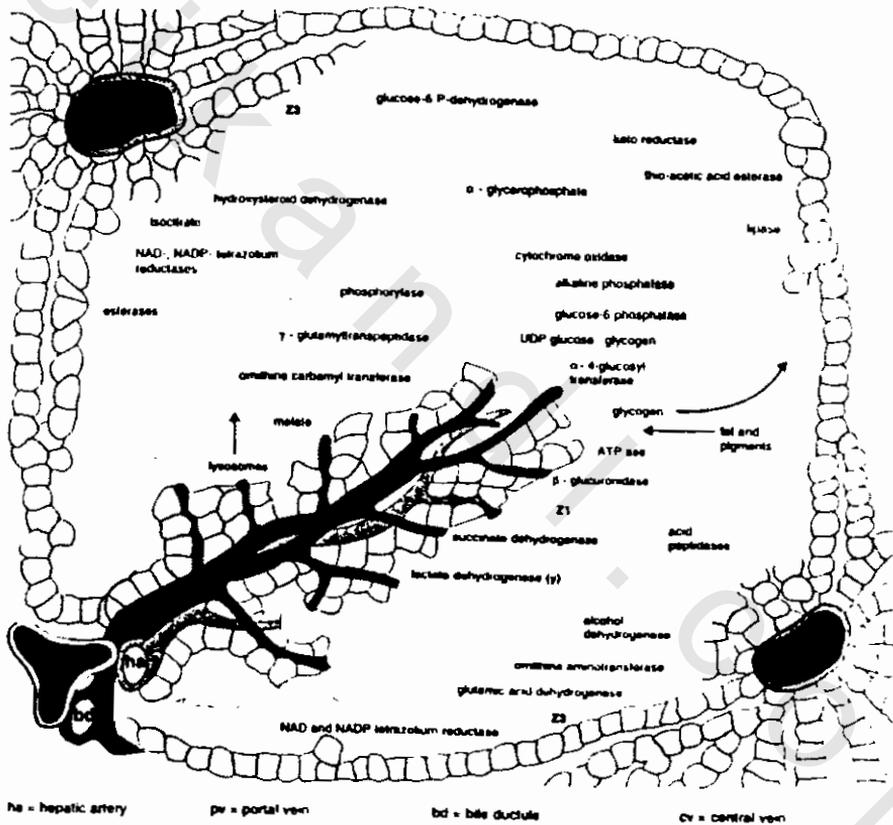
٣-٣-٣-١- المنطقة ١ : وهى تتمركز قبل البايه وخلاياها نشطة فى تخليق الجليكوچين وأقتران المواد الغريبة و ألتقام الغذاء (pinocytosis) وتمثيل البروتينات و تكوين بلازما البروتين وافراز املاح الصفراء حيث تتعرض لأعلى أملاح الصفراء فى البلازما . ينتشر توزيع الشبكة الأندوبلازمية الخشنة (R E R) بها كثيرا كذلك الميتوكوندريا مع قلة الجليكوچين ولها نشاط أنزيمى عالى فى دورة حمض الستريك والسلسلة التنفسية .

٣-٣-٣-٢- المنطقة ٢ : منطقة انتقالية بين المنطقة ١ ، ٣

٣-٣-٣-٣- المنطقة ٣ : تكمن قرب الوريد بمركز الفص تحتوى على أوسع قنيات الصفراء و كثير من الميتوكوندريا وأقل من الشبكة الإندوبلازمية الناعمة وتقوم بتخزين الجليكوچين ولها نشاط جليكولى وتكون الدهون والصبغات و تمثيل (أكسدة - أختزال) المواد الكيميائية حيث تحتاج أنزيمات الأكسدة للأكسجين والمرافق الأنزيمى نيكوتين اميد داى نيوكليوتيد المختزل بنوعيه (NADH . NADPH) وتحتوى خلاياها على كمية وافرة من الشبكة الأندوبلازمية الناعمة (SER) مع نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO - سيتوكروم ب- ٤٥٠) و يسبب والفينوباربيتال تزايد الشبكة الإندوبلازمية الناعمة مع نقص فى السيتوكروم ب- ٤٥٠ .

كذلك فالتغيرات المورفولوجي المصحوبة بانتفاخ في الكبد و زيادة في حجم الخلايا الكبدية تأخذ مكانها الأول في الظهور بخلايا المنطقة (٣) ثم تنتشر للمنطقة (٢) والمواد التي تحت نظام الميتوكروروم ب- ٤٥٠ ربما تكثر تمثيل الكيماويات . أما المواد التي تثبط اعادة توليد المرافق الاتزيمي (NADPH) فانها بالتبعية تثبط التحول الحيوي كما أن هيدروكسلة التركيبات الأسترويدية والأحماض الدهنية طويلة السلسلة والأستيرات تعتمد على توسط الاتزيمات المعتمدة على NADPH .

وانهيار الاحماض الدهنية عادة يأخذ مكانها بعملية اكسدة في الوضع بيتا وتتوسطها الميتوكوندريا جدول رقم (٢-٤) و الشكل رقم (٤-٧) .



شكل رقم (٤-٧) : التوزيع الأنزيمي بمناطق أسنة الكبد

جدول رقم (٤-٢) : مواقع الأنزيمات في فص الكبد

الأنزيم	منطقة أكبر نشاط
الفوسفاتيز القلوي ، الكحول ديهيدروجينيز ، سيتوكروم اكسيداز جلوكوز-٦- فوسفاتيز ، لاكتات ديهيدروجينيز ، مالات ديهيدروجينيز ، سكسينيك ديهيدروجينيز	riportal
جلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجينيز ، جلوتامات ديهيدروجينيز	مرکز الفص (centrilobular)

والاختلاف في السعة التمثيلية بينهما يعزى لحساسيتها المتخصصة تجاه المواد السامة والكفاءة الغذائية واضطرابات الدورة ومرض نقص الفيتامينات (auitaminases) .

و يعنى تقسيم الاسنه لمناطق دورانية دقيقه لها تركيزات اكسيجين مختلفه بأن تمرکز الضرر الكبدى سوف يختلف بالميكانيكيه التى يستند عليها التأثيرات العكسيه للمواد فتظهر الاضطراب ميكروسكوبيا فى البدايه بالمنطقه (١) ثم فى المنطقه (٣) و اذا ما تأثرت المنطقه (٣) بأسنة اكثر من مثيلها بأسنه أخرى فإن الضرر قبل الوريدى (accentric) يتطور .

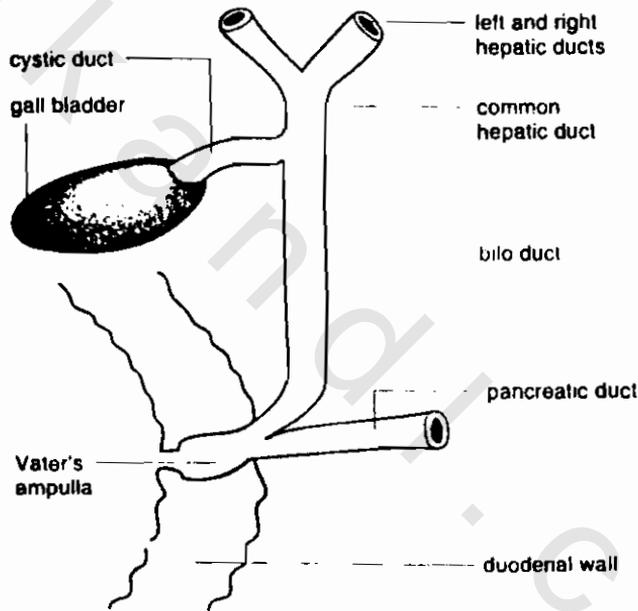
وتعتبر الميكروسومات الموجوده فى بالشبكة الاتدوبلازمية الناعمة بالكبد هى المكان الرئيسى للتحويلات الحيويه للمواد الكيماوية و العقاقير كوظيفه اساسية للكبد حيث يعتمد النظام على (NADPH) والاكسيجين خلال تفاعلات التمثيل .

٤- تخليق الصفراء (Bile) وأفرازها كأحدى وظائف الكبد :

٤-١- الصفراء محلول مائى معقد من المكونات العضوية و الغير عضوية فالمكونات الاولية للصفراء تشمل صبغات الصفراء (أساسا البيلروبين المرتبط) والاحماض الصفراوية وأملاحها والكوليسترول والفوسفوليدات

(ليسيتين ، Lecithins) والفوسفاتير القلوى . وتقوم الصفراء باستحلاب و اعادة امتصاص الليبيدات الغذائية .

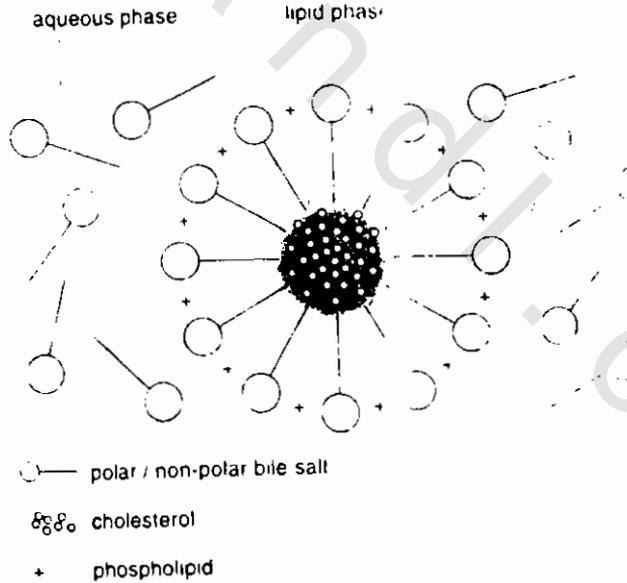
ويعد تكوين الصفراء أقل وضوحا عن تكوين البول . ويمكن افراز الصفراء بالخلايا الكبدية خلال قنوات الصفراء (Bile Canaliculi). ويعتقد أنها ناتج انتقال نشط لعدة مركبات متأينة وناتج انتقال سلبي لعدة مواد مذابة والماء عقب التركيز أو التدرج الكهروكيميائي ، وتصرف الصفراء فى مجارى الصفراء وقنوات الصفراء بينما تصفى الصفراء الموجودة بخارج الكبد بالقناة الصفراوية الكبيرة كما بالشكل رقم (٤-٨).



شكل رقم (٤-٨): مصافى الصفراء وكيس الصفراء

و الإفرازات النشطة للأنيونات و الكاتيونات تكون محكومة بالعديد من الميكانيكيات ولكن المركبات التي تفرز إفرازا نشطا غالبا ما تكون جزئيات ثنائية القطب (molecules amphipathic) و التي لها جزء قطبي وجزء غير قطبي في تركيب الجزيئي . وتتكون الأحماض المرارية من الكوليسترول حيث يُحکم تكوينها بكمية أحماض الصفراء المعاد امتصاصها بالكبد خلال الدورة البابية الكبدية وتقوم بكتريا القولون بتحويلها لأحماض مرارية ثانوية بعملية ديهيدرية (Dehydration) . وفي الكبد ترتبط الأحماض المرارية مع الأحماض الأمينية (جليسين و تايورين) مكونة من أملاح الصفراء حيث ملح حمض الجليسين له أهمية كمية خاصة ويلاحظ أن البكتيريا قادرة من أخرى على تحويل أملاح الصفراء إلى أحماض صفراوية و أحماض أمينية .

و تفرز أملاح الصفراء بالتنبات بعمليات النقل النشط وتشارك أملاح الصفراء معها وتكون ميسيلات مع الكوليسترول و الفوسفوليبيدات ، شكل رقم (٩-٤) . والتغيرات في حجم الميسيلات تؤثر على النشاط الإسموزي للمكون المفرز النشط فيسمح للإمداد بالماء إلى المرارة حتى يتحكم فيها .



شكل رقم (٩-٤) : تركيب الميسيلات المرارية

كذلك فالأحماض الصفراوية الاسترويدية ربما تؤثر على تدفق الصفراء بالتغيرات الوظيفية في غشاء القنوات وهنا تمتص أملاح الصفراء بالكبد (إعادة امتصاص) من دم الوريد البابي في مرحلة الأخيرة. وتؤثر أملاح الصفراء على نشاط أنزيم الليباز البنكرياس وتثبه إفراز الأنزيمات البنكرياسية .

وبعد تخليق الأغشية الميكروسومية بالخلايا الكبدية فإن الدهون المرارية و الكوليستيرول و الفوسفوليبيدات تفرز بنظام النقل بالأنيبيبات الدقيقة إلى قنيات الصفراء.

والأحماض المرارية (Bile acids) هي جزئيات متأينة ثنائية القطب داخلية المنشأ، و أقران جزئيات السموم المحبة للنواة (اللييوفيلية) تعد كأمتلئة لجزئيات ثنائية القطب لها أصل خارجي وقيمة معامل معدل التفكك (التآين pka) لأغلب هذه الأقرانات المفروزة بالصفراء وتكون في مدى 3 - 4 ولهذا فإن هذه الإقرانات تكون أكثر من 99% متأينة عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الفسيولوجي وهو ما يسهل الانتقال النشط .

وكنتيجة لكلا الإفراز النشط والسلبى في الصفراء فإن محتويات الصفراء يمكن تقسيمها لمجموعات مختلفة فقد قسمها العالم Brauer إلى الأقسام التالية تبعا لتركيز هذه المواد في المرارة مقابل الدم :

القسم (أ) : Class A : ويشمل المواد المذابة مثل الصوديوم (Na^+) والبوتاسيوم (K^+) و الكلوريد (Cl^-) والجلوكوز ومن العناصر الثقيلة الملوثه الزئبق و الثاليوم و الكوبلت و السيزيوم حيث نسبتهم في الصفراء / دم قريبة من الوحدة و إفرازهم غالبا ما يكون سلبى فعلى سبيل المثال الزئبق لا يتركز في المرارة وعلية تكون المرارة هي المسار الرئيسي لإخراج مثل هذه المواد البطيئة الإخراج .

القسم (ب) : Class B : ويشمل المواد المذابة والتي معدل نسبتها فسي الصفراء / الدم أكثر من 10 وتبلغ نسبة الصفراء / الدم أكثر

من ١,٠٠٠ مرة قدر الأحماض المرارية و الأملاح المرارية. ويشتمل هذا القسم على السموم المواد الغريبة المنتقلة نقلا نشطا مثل إقترانات المواد الغريبة كالسموم والأحماض المرارية و البيلروبين و سلفو برومو فيثالين ومن الملوثات البيئية الرصاص و الزرنيخ و المنجنيز.

القسم (ج) : Class C : ويشمل المواد المذابة والتي معدل نسبتها في الصفراء / الدم أقل من الوحدة وتشمل البروتينات والأنيولين والسكروز والفوسفات والكروم و الذهب والحديد والزنك .

حيث تلعب حجم الثقوب والتدرج في التركيز وإعادة الامتصاص الاختيارية دور يتراوح بين دور محدود لدور شديد (Conserve) في إفرار هذه المجموعة من المواد .

وإفرار الصفراء بخلايا الكبد لقنوات الصفراء ينساب خلال تفرعات دقيقة للقناة الصفراوية و التي بدورها تفرغ محتوياتها في القناة الكبدية فتحمل الصفراء إلى كيس الصفراء (Gall bladder) و التي تلعب دورها كمخزن لتخزينها حيث يتعاطى الكائن الطعام .

و هنا تسبب الإفرازات الهرمونية قيام الكيس المرارى بإفرار محتوياته في الأنتى عشر خلال القناة العامة للصفراء حيث تسهل الأحماض المرارية امتصاص الليبيدات من الأمعاء الدقيقة (بعض الحيوانات كالقنران والحوث) (Whale) Dear ليس لها كيس صفراء وتتساب الصفراء بالانتى عشر كلما تكونت حيث يقوم الإفراز الهرمونى بتبنيه الحويصلة لإفرار الصفراء خلال القناة الصفراوية للانتى عشر .

والجدول التالى رقم (٤-٣) يلخص النشاطات المختلفة لكل من القنوات و المجاري مع الأخذ في الاعتبار تكون الصفراء في قنوات وقنوات (Canaliculi & ductules) :

جدول رقم (٤-٣) : تكوين المرارة في القنيات والمجاري

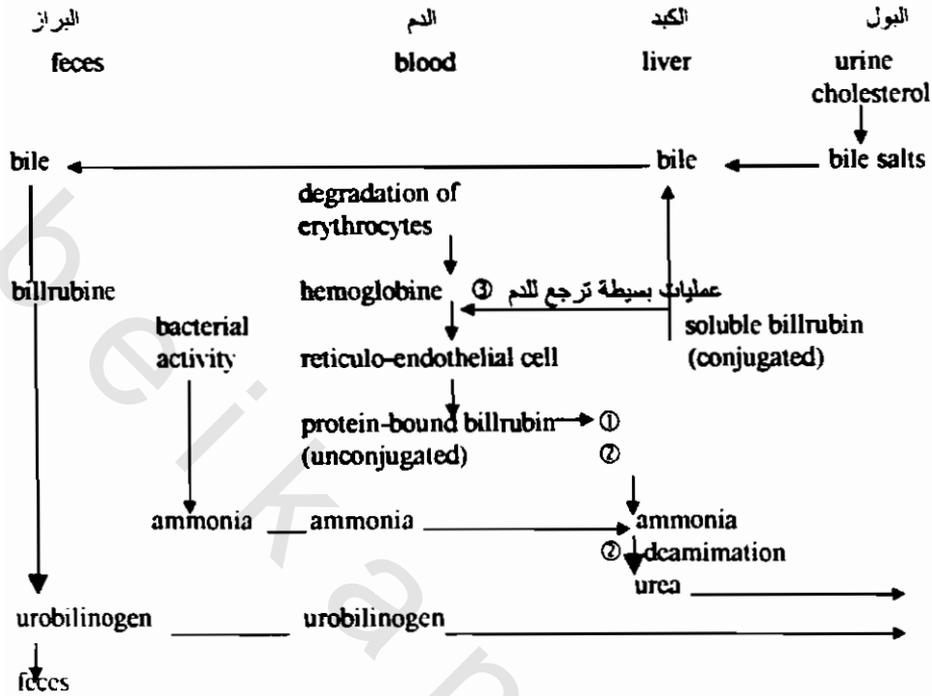
الموقع	النشاط	الآلية
القنيات Canaliculi	الإفراز النشط ١ - صبغات المرارة ٢ - أنيونات عضوية ٣ - أملاح مرارية ٤ - الماء	bile salt dependent bile salt dependent bile salt dependent bile-salt-independent-N ^o /k -ATP-asc
المجاري ductules	٥ - الأيونات إعادة امتصاص الأيونات إفراز الماء	bile-salt-independent(N ^o /k -ATP-asc Secretin - mediated Secretin - mediated

٥- تخليق البيلروبين (Bilirubin Synthesis) كإحدى الوظائف الكبدية :

حيث يتكون البيلروبين من الهيموجلوبين المنفرد من كرات الدم الحمراء ومن الهيموبروتينات الأخرى مثل سيتوكرومات الكبد و الميوجلوبين في الكبار تتحول تقريبا ٦ جرام من الهيموجلوبين بالأكسدة الهدمية و تتكون يوميا ٣٠ ملليجرام من البيلروبين .

وإنتاج البيلروبين يأخذ مكانة في خلايا نظام الطلائية الشبكية خاصة في الطحال والكبد والبيلروبين الموجود في البلازما يكون مرتبط بالاليومين و الفا -١- جلوبولين وينفصل البيلروبين عن بروتينات الدم بالقرب من غشاء أسنات الخلايا الكبدية و ينتقل بالبروتينات مثل اليجاندين (Ligandin) من غشاء الخلية إلى الطلائية الشبكية (ER) شكل رقم (٤-٩) .

والبيلروبين الغير مرتبط غير قطبي وذائب في الدهون وإرتباطه مع حمض الجليكوروبونيك بأنزيم جليكيوروبونيل ترانس فيريز كنتيجة لكونه أصبح قطبيا وذائبا في الماء ولهذا يخرج في الصفراء.



شكل رقم (٤-٩) : رسم تخطيطي يوضح تكون البيلروبين وأخراجه في الصفراء

حيث يقوم الكبد بتخليق البيلروبين الذي يقترن بعد ذلك بأحدى المكونات الطبيعية ويفرز ضمن عصارة الصفراء مع الكوليسترول و أملاح الصفراء ، حيث يتم إزالة كرات الدم الحمراء العجوزة أو المصابة من مجرى الدم بابتلاعها بالخلايا البلعية بالجهاز الإندوبلازمي الشبكي في الطحال و الكبد و نخاع العظم (وفي حالة نخاع العظم يتكون البيلروبين من هيموجلوبين ناقص النمو بخلايا غير ناضجة ويسمى البيلرميين المبكر . (Early labled Bilirubin) ثم يتحلل وينفرد منه الهيموجلوبين الذي يتأكسد الي ميثيموجلوبين (Methemoglobin) حيث تتحطم بعد ذلك سلسلة الجلوبيين إلى أحماض أمينية و

يتأكسد الهيم (Fe^{3+}) الى بيلفيردين (Biliverdin) رباعى البيروول فى الشبكة الاندوبلازمية بواسطة أنزيم هيم اوكسيجيناز (Heme oxygenase) وهو سيتوكروم ب ٤٥٠٠ المحتوى على الأنزيم ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase) (MFO): حيث يكسر الرابطة فى حلقة الهيم عند مجموعة الفا-ميثان والتي تتأكسد الى أول أكسيد الكربون (CO) ثم يختزل البيلفيردين الى بيلروبين فى سيتوبلازم الخلية وفى وجود النيكوتين أميد داى فوسفات المختزل (NADPH) ويلاحظ أن حوالى ٨٥% من البيلروبين (٣٠٠ مللج/يوم) تتكون من تحطم كرات الدم الحمراء فى الطحال و الباقي (١٥%) فى الكبد و النخاع العظمى .

وتقوم نوعية من الخلايا الكبدية بتجزئة الهيم :

أ- خلايا كوففير (Kupffer cells) : بالجهاز الاندوبلازمى الشبكي حيث تنتج البيلروبين من كرات الدم العجوز .

ب- خلايا برانشيمية الكبد (Paranchymal Hepato cytes) الموجودة بمجرى الدم .

وينتقل البيلروبين المتكون بالخلايا الاندوبلازمية الشبكية وبمواقع مختلفة الى الكبد مرتبط بزوال مصل الدم حتى يكون ذائب بالماء حيث ينقل كل جزئى ذلال جزئيين بيلروبين وعند وصولها للغشاء الخلوى الكبدى ينفصل الزلال عن البيلروبين (حيث يعتبر التركيز العالى للزلال مرض اليرقان فهو الجهاز الناقل فلا يشعر باجهاد) وبعد انفصال الزلال يدخل الخلية ويرتبط ببروتينات Z- & Y حيث البروتين (Z) هو الناقل للسيترول داخل الخلايا والناقل الرئيسى للجزئيات الكارهة للماء. وتظهر أهمية البروتينات فى امتصاص وتخزين البيلروبين.

وداخل الخلايا الكبدية يرتبط البيلروبين عند جزئين من حمض البرويونيك بحامض الجليكورنيك فى وجود انزيم (Glucuronide transferase) الموجودة بأغشية الشبكة الاندوبلازمية حيث يفرز مقترن و بشكل نشط الى صفراء أما عند إنفراده مرتبطاً فى صورة بيلروبين داى جليكورنيك (B diglucuronide .BDG) فيتحلل مائياً ويختزل البيلروبين الحر بمجموعة من البكتريا معطياً اليوروبيلينوجين عديم اللون (Uraobilinogen) ثم ستيركوبيلينوجين

(Stercobilinogen) حيث يعاد إمتصاصه فى جزئيات ويعود لمجرى الدورة الكبدية ويفرز منها بنسبة ١% فى البول حيث اغلب صورة المرتبطة بالإتسنان هى داي جليكيورونيك المرتبط والمتكون قرب غشاء الخلية ، أما الإقترانات مع الكبريتات والزيلوز والجلوكوز ايضا يأخذ مكانه وكما سبق يفرز البيروبين المرتبط بقنيات الصفراء و قناة الصفراء للامعاء الدقيقة ووصوله الى بيكتريا القولون الى يوروبلينوجين .

٦- الوظيفة الأيضية للكبد : Liver Metabolic Functions (مطبعة الازالة - Elimination Function)

حيث يقوم الكبد بتوفير الطاقة اللازمة للحفاظ على مستوى ثابت للجلوكوز بالدم بعملية تخزين كميات الجلوكوز الزائدة عن حاجة الجسم فى صورة جليكوجين (نشا حيوانى Glycogen) و جليسيريدات ثلاثية و تبلغ ٢٠% من كمية الجلوكوز المتعاطاه (أتسولين) حيث يستهلك ٢٥% منها فى توفير الطاقة اللازمة للحفاظ على مستواه وذلك فى خلايا العضلات والخلايا الدهنية أما باقى غالبية الجلوكوز (٥٥%) فيخزنها الكبد فى صورة جليكوجين أو يحولها لجليسيريدات ثلاثية تخزن بالنسيج الدهنى على صورة دهون منخفضة الكثافة (VLDL: Very low Density Lipids) فى صورة جسيمات كايلومايكرون ثم تصل للكبد مرة أخرى بقايا الكايلومايكرون المحتوية على بقايا جليسيريدات ثلاثية فقط لتحليلها مائيا و تحويلها لأحماض دهنية وتصديرها للأنسجة الدهنية

وخلال فترات الجوع (Starvation) أو الصيام (Fasting) فيقوم الكبد بالمحافظة على مستوى ثابت للجلوكوز وذلك بتكسير الجليكوجين و ان لم يكفى يقوم بتخليق سكر الدم (جلوكوز) من الاحماض الامينية و الجليسيريدات الثلاثية أو حمض اللاكتيك المتولد فى خلايا الدم الحمراء لسد بعض احتياجات الجسم من الطاقة (فالجهاز العصبى المركزى يحتاج ١٤٥ جم جلوكوز/ يوم و كرات الدم الحمراء تحتاج الى ٣٥ جم/ يوم) بينما محتوى الكبد من الجليكوجين لا يزيد عن ٧٠ جم تف ببعض احتياجاتهما و الباقي يتأتى من عمليات تخليق الجلوكوز . وتنتقل الاحماض الدهنية الغير مأسطرة - (Non esterified fatty acids : NEFA) فى الدم .

و بإستمرار فترات الصيام لأكثر من ١٠ يوم يتكيف الجهاز العصبى المركزى لاستخدام الاجسام الكيتونية لانتاج الطاقة بينما لا تتمكن كرات الدم من ذلك وتعتمد فقط على الجلوكوز كمصدر وحيد لطاقتها حيث يتوقف تمثيل الجلوكوز إلى لاكتيك يعاد تحويله لجلوكوز بالكبد ليعاد لكرات الدم الحمراء فى حين الخلايا الاخرى لهل القدرة على تمثيل الاحماض الدهنية و الاجسام الكيتونية .

وإستمرار فترات التجويع أو الصيام لفترات طويلة يحدث تخليق للجلوكوز و بنسبة < ٩٥% فى الكبد وتقوم الكلى بتصنيع ٤٠% من الجلوكوز بتحطيم الاحماض الامينية و انتاج الامونيا التى تطرح البول (حيث تقوم ايونات الامونيا بمعادلة ايونات الهيدروجين مما يؤدي لطرح كميات أخرى من ايونات الهيدروجين فتطرح اجسام كيتونية (Ketoacidosis). فى صورة معقدات اليكتروستاتيكية قطبية مع الاليومين و بعضها يؤخذ بالخلايا الكبدية و يرتبط فى الخلايا بنوعين مختلفه من البروتينات Z . Y .

فالبروتين Y: غير متخصص تماما و مستواة يزيد عقب تعاطى الفينوباربيتال .

البروتين Z : أكثر تخصصا بعض الشئ و يوجد بتركيزات عالية عقب المعادلة بمادة Colifibrate وهى مادة خافضة لمحتوى الليبيد بالبلازما (Hypolipidemic Sub.) حيث تخفض من انتاج الليبيدات ذات الكفاءة المنخفضة جدا (VLDL) من الكبد و عليه يعزل محتوى البلازما من الكوليسترول و التراى جليسيريدات .

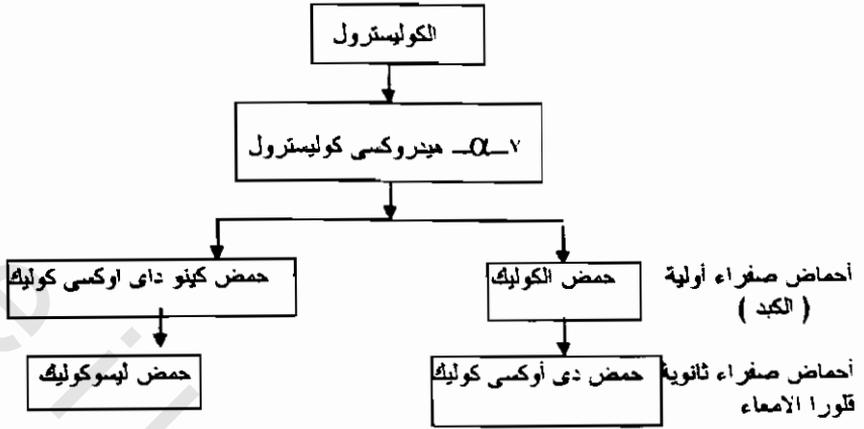
وبعض الاحماض الدهنية و الاسيتيل كوانزيم (أ) تتأكسد فى الميتوكوندريا بالخلايا الكبدية و تتحول معظم الاحماض الدهنية الغير مأسطرة إلى معقد ليبيدى مثل الفوسفوليبيدات - استرات الكوليستيرول - التراى جليسيريدات و الجليكوليبيدات و هذه النواتج تستعمل جزئيا لصناعة الخلية نفسها و للنمو الخلوى ولكن الجزء الاكبر يساهم الليوبروتينات و يخرج للدورة بالفراغ القيل اسنى (perisinsoidal) و الفوسفاتييدات مجموعة غير متجانسة و تحتوى على جزء قطبى (كولين - أو إيثانول أمين) و جزء غير مرتبط يحتوى على سلسلة الحمض الطويلة و توجد أساسا فى الغشاء .

والكوليسترول كحول أستيريدي له صفات ليوفيلية وهو كمؤشر
للاحماض المرارية والهرمونات الأسترويدية وهو بالخصوص فى الكبد و
الامعاء و التى تخلق الكوليسترول فى الاجزاء الميكروسومية والكوليسترول
السيمتوسولى و الذى يخلق اساما من الاسيتات .

و التخليق فى الكبد بواسطة تعاطى الكوليسترول بكثرة أو أثناء الصيام
ويوجد فى الاغشية والصفراء صورة استيروولات حرة بينما يوجد بالبلازما
والكبد وغدة و الجلد فى صورة ماسترة . حيث تستمر انزيمات الاسترة عملها
فى البلازما مع ليسيتين كوليسترول اسيل تراتسفيريز وهو انزيم مخلق بالكبد
الكوليسترول المنتج بالكبد يؤستر مع احماض دهنية طويلة السلسلة
حيث يتحول جزء منها لأحماض مرارية و تفرز فى المرارة ، شكل رقم
(١٠-٤) .

أما الجليسيريدات الثلاثية والمبنية من جزئيات الجليسرول ذات مجاميع
الهيدروكسيل والمأسترة بانزيم (Triglyceride Synthetase) لمدى واسع من
الاحماض الدهنية ففى الخلية تتحلل الجليسيريدات الثلاثية بانزيم الليبيز .

وأكثر من ذلك فالجليسيريدات الثلاثية تتكون من مصدر للطاقة بتكوين
استيل كوانزيم (أ) . والكوليسترول و الفوسفوليبيدات و الجليسيريدات الثلاثية
كلها مواد لا تنوب فى الماء و نتيجة لذلك لا توجد فى البلازما فى صورتها
الحررة ، وابتقالهم يتم بالليبوبروتينات. فالصفات الفيزيوكيميائية لليبوبروتينات
تتحدد جزئيا بتركيبها الدهنى والتغيرات فى محتواها البروتينى ومجموعة
واحدة من الليبوبروتينات وهى الليبوبروتينات عالية الكثافة (HDL) تهاجر مع
الفا -١- جلوبيولين فى مجال كهربي بينما المجموعة الأخرى وهى
الليبوبروتينات منخفضة الكثافة (LDL) و التى تهاجر مع بيتا - جلوبيولين
والمجموعة التالية تتكون من الليبوبروتينات العالية الكثافة
(VLDL) والمجموعة الرابعة وهى الكيلوميكرونات (Chylomicrons) .



شكل رقم (٤-١٠): تحول الكوليسترول لأحماض الصفراء .

التحولات الحيوية كوظيفة كبدية (Liver Biotransformatoin):

وهي وظائف يقوم بها الكبد في صورة تفاعلات لتحويل و اشتقاق (Derivatization) العديد من المركبات الكيميائية العضوية التي تدخل الجسم (غذاء - أدوية - ملوثات) بغرض تسهيل اخراجها و طرحها من الجسم و تحدث هذه التفاعلات التحويلية على الشبكة الاتدوبلازمية في خطوتين :

١- في صورة تفاعلات أولية (Primary reactions) :

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase I) حيث يتحول المركب السام الغريب من خلال تفاعلات أكسدة أو اختزال أو تحليل مائي أو تشابه الى ممثلات هذه المركبات في صورة كيميائية محتوية على روابط هيدروكسيل أو كربوكسيل أو أمين أو سلفهيدريل .

٢- في صورة تفاعلات ثانوية (Secondary reactions) :

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase II) ويطلق عليها تفاعلات الاقتران (Conjugation reactions) حيث يقترن بنواتج التفاعلات الأولية بأحدى المكونات بالجسم المحبة للماء فتصبح أكثر ذوبانا ويسهل اخراجها. وسيأتى شرحها لاحقا بإسهاب .

والتمثيل الهدمي (Degradative Metabolism) حيث يتمثل العديد من السموم اللييوفيلية (الكرامات والفوسفات والفثالات والفينوكسيات والميكوتوكسينات و (Plasticizers) قبل اخراجها وتتهار لنواتج في صورة جزيئات صغيرة أكثر قطبية ربما تفرز أو تخرج مباشرة حيث تكون أكثر استعداد للخارج عن المركب الاصلى ومعدل اخراجها يكون انعكاس لمعدل تمثيلها وعموما لصغر حجم جزيئاتها تخرج بالبول وقليل منها بالصفراء والمتطايرة منها تخرج مع هواء الزفير (Expiration)

أما التمثيل التأكسدي (Oxidative metabolism) : فغالبا ما يكون ببعض لجزيئات السامة كالهيدروكربونات الحلقية و عديدة الحلقات مادة للاهيار التمثيلي فالسموم الحلقية تمثل لجزيئات أكثر قطبية بعملية أكسدة تضيف مجاميع هيدروكسيل الحلقة.

ويعد نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) أهم العوامل المؤكسدة للسموم بالكبد ونواتج هذه التفاعلات الانزيمية ربما تكون قطبية بدرجة كافية لتخرج بمعدلات أقل مما قبل اقترانها بالمجاميع الاكثر قطبية مثل حمض الجليكورونيك ولكن كثيرا ما تكون السموم الهيدروكسيلية كمقترنات وعندما تخرج كافرازات في الصفراء ربما تتحلل في الأمعاء قبل إخراجها بالبراز (حيث أن الاقترانات غالبا ما تخرج بالبول) .

أما جزيئات السموم الفقيرة التمثيل فان عملية الهلجنة (Halogenation) تعد طريقة بسيطة جدا لتثبيت كلاً من الاهيار الفسيولوجى و الحيوى للهيدروكربونات الحلقية و عديدة الحلقات وفى نفس الوقت تزداد الليوفيلية والوزن الجزيئى وتتخفف درجة التطاير وهو ما أدى لوجودها بكثرة فى البيئة لمعدل ثباتها العالى وميلها العالى للتخزين بالانسجة الدهنية والكبد تبعا لدرجة

هيدروفيليتها كما أن بعض هذه المركبات خاصة المبيدات مثل ددت و الديلدرين و الميركس و الكيبتون و البنزين عديد الهالوجين و البيفينولات و النفثالينات حيث ذرات الهالوجين بمواضع نموذجية تمنع تمثيلها كذلك مع المركبات عديدة الكلور أو البروم أو البيفينولات التي لا تفرز أو تخرج تخزن بالانسجة الدهنية .

أما جزيئات السموم و الملوثات البيئية الفقيرة جدا في تمثيلها فتخزن بتركيزات عالية بالكبد و الأنسجة الرخوة (Lean tissues) و تخرج مع البراز لآثرانها السلبي مع الصفراء و المكونات المعوية وقد توجد آثار قليلة منها في البول .

٧- الدورة البابية (Enterohaptic circulation):

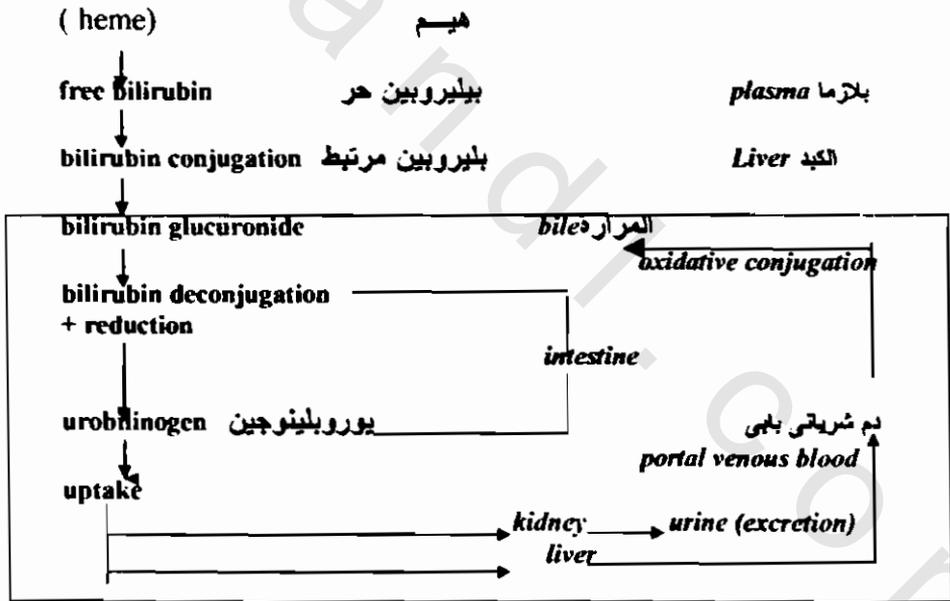
ربما تظهر المركبات الليبوفيلية في الصفراء و بتركيزات منخفضة قبل التمثيل (Metabolism) و كما يتوقع فان المركب و الممتص من الامعاء الدقيقة بعد هضمه فيمكن اعاده امتصاصه من الامعاء إذا أفرز في المرارة قبل أي تغيير في تركيبه الجزيئي .

و بالإضافة للإقترانات المفروزة في المرارة ربما تتحلل بالكائنات الحية الدقيقة في الامعاء الدقيقة (Microflora) و الجزء الأجليكوني (Aglycone) ربما يعاد امتصاصه فمعظم المواد المعاد امتصاصها من الامعاء تعود للكبد خلال الدورة البابية (Circulation Portal) ، و طالما ان جزء من الصفراء اعيد امتصاصه من الأمعاء ورجع للكبد ، فإننا نقول ان عندنا دورة (Enterohaptic circulation) الهرمونات فجزئيات الأحماض المرارية تمر على الأقل بعشر دورات (Ent. H.C) قبل أخراجها في البراز ، فعندما تمسك أو تلتقط هذه المواد الغريبة و السموم في هذه الدورة فان نصف حياتها البيولوجية و تأثيرها على الكبد ربما يزداد معنوية .

١- الدورة الكبدية البابية في الحالة العادية :

تتلامس أملاح الصفراء (من المرارة) في الأمعاء الدقيقة مع الكوليسترول و الفوسفوليبيدات في صورة سيئات و في اللغائفي (ileum) و القولون الغريب (Proximal) فانها تنهار بالبكتيريا و تمتص بالدم البابی و تمتص الخلايا الكبدية أحماض المرارة المتكونة و تربطهم لتكوين أملاح أخرى . ثم يفرز مرة أخرى في صورة ميسلية بالمرارة. و تدخل أملاح الصفراء هذه الدورة الكبدية البابية الدموية ٢-٥ مرات/يوم .

والبيلروبين المرتبط يمرر خلال القناة المعوية و هنا يتحول بالبكتيريا الى يوروبلينوجين اعلنها بتهدم بالبكتيريا و يفرز في البراز معطيا له لفتة الطبيعي. حيث ١٠ - ١٥% من اليوروبلينوجين المعوي يعاد امتصاصه من اللغائفي و القولون إلى الدورة البابية و أغلبه يأخذ بخلايا الكبد ثم مرة أخرى يفرز في المرارة كيبيلروبين و هذا يشمل الدورة البابية الكبدية للبيلروبين ، شكل رقم (٤-١١) .



شكل رقم (٤-١١) : للدورة الكبدية البابية للبيلروبين :

و حوالي ٢٠% من اليوروبلنوجين المعاد امتصاصه يظهر فى الدورة العادية ويفرز بالبول.

وتتمكن الخلايا الكبدية من أفراس المركبات الغريبة كالسموم خلال الصفراء والمواد الليبوفيلية تدخل المرارة من خلال الانتشار السلبي فى حين المركبات الغريبة كالسموم و الملوثات القطبية تنتقل أساسا بعملية النقل بالمواد الحاملة الوسيطة (carrier-mediated) و التى تحتاج لطاقة .

و تفرز الجزيئات الذائبة فى الدهون و الموجودة فى الطور المائى للبلازما أساسا خلال الكلية و بنسبة قليلة فى المرارة .

والمركبات الغريبة القطبية كالسموم أو الملوثات أو العقاقير و كذلك المواد داخلية المنشأ والممثلات ذات الكتلة الجزيئية بين ٣٠٠ - ١٠٠٠ عادة ما تفرز بكميات كبيرة فى المرارة .

وبعض المركبات السامة و السموم البيئية تفرز عقب أقرانها بحمض الجليكيورونيك بانزيمات جليكيورونيل ترانسفيراز الميكروسومالية . فالجليكيورونيدات أكثر ذوبانا فى الماء ومعتمدة فى إعادة امتصاصها بالأمعاء و عقب تحللها مائيا بانزيم بيتا-جليكيورونيداز البكتيرى فان المواد الاكثريبوليفيلية تعود مرة أخرى و يعاد امتصاصها بالانتشار السلبي خلال مخاطية الامعاء الليبيدية إلى الوريد الدموى البابى أو تفرز فى البراز .

وتحدث إعادة الامتصاص للمركبات و المواد الغريبة التى دارت مع الدورة البابية الكبدية .

و تعتمد أهمية هذه الدورة على كمية المواد المفترزة للصفراء ، فإذا كان الإفراز كافي بالصفراء و إعادة الامتصاص مؤثرة فإن تأثير جرعة من مركب أو عقار معين يمتد كما فى حالة مركب ديجتوكسين بالإنسان .

و ربما ينتج أيضا فى بعض الحالات زيادة ثانية فى مستوى البلازما لبعض المواد فى المركبات ذات الكتلة الجزيئية أقل من ٣٠٠ فانه يلاحظ

افراز تتوسطه الصفراء لأنواع مختلفة و إعادة الامتصاص للمواد ذات الصفات الكوليفيليك (Colephilic) يأخذ مكانها فى القنوات الكبيرة الصفراوية . و مثل هذا الامتصاص ربما يعتبر زيادة اذا ماأتلقت مخاطية الحويصلة المرارية.

وغالبا ما لعب الأحماض الصفراوية دور هام فى الانتقال الكبدى المرارى للمواد الغريبة والسموم فأفرازها يعتمد على أحماض المرارة و إذا كانت الاحماض غير كافية لأنبوبية قناة المرارة المشتركة (Cannulation of Common bile duct) لأفراز المرارة وهنا فان هذه المواد والتى تعتمد فى افرازها على الاحماض المرارية ربما (ديجتوكسين) .

٢- الدورة الكبدية البابية تحت تأثير المواد الغريبة :

يمكن أن يؤثر تعاطى المواد الغريبة كالمواد الكيماوية و السموم على الدورة الكبدية البابية من خلال الانتقال الكبدى المرارى (Hepatobiliary transport) أو إعادة الامتصاص المعوى (Intestinal reabsosion) . فالمواد التى تحت الانزيمات الميكروسومالية بالخلايا الكبدية يمكن أسراع أو خفض أفرازها المرارى للمواد الذاتية فى الصفراء .

فعلى سبيل المثال الفينوباربيتال و بنزو (α) بيرين ، الأسبيرولاكتون (Spirolacton) وكيماويات أخرى يمكنها بأن تزيد معدل الإفراز وهى قادرة أن تعمل ذلك بزيادة التحول الحيوى كما فى حالة البيلوروبين داي ايثيل اسيتيل بسترول (Diethyl stilbestrol) و الديجتوكسين (Digitoxine) و الأندوميتاسين (Indo-methacin)

فبعد المعاملة المسبقة بالفينوباربيتال فإن السلفو برومو بنزين يفرز بسرعة بسبب زيادة الأقران بالجليوثاثيون و سعة الإفراز يمكن أيضا أن تزيد بأسراع النقل الكبدى المرارى وهو ما تم شرحه للعديد من المواد الذاتية فى المرارة (Bile - Soluble - Subs.) والتى تشمل الايوسين (Eosin) و الداى بروموسلفيثالين (Dibromo sulthaline) و التى لاتمثل .

والمحتثات الاخرى مثل الهيدروكربونات المعكوسة و التى تشمل الليفبولات المعكوسة تخمد الافراز المرارى للمواد الغريبة بتداخلها مع امداد الطاقة للخلايا الكبدية. و الأحماد ربما أيضا يكون سببه تثبيط التحول الحيوى أو بواسطة تعاطى المواد المخدرة مثل داي اينثيل أنثر.

و تؤثر الدورة البابية الكبدية على التوزيع والتحول الحيوى و الأزالة للمواد الكيمايائية المتاحة لها فاذا ما دخلت هذه الكيماويات أو المواد السامة الدورة البابية الكبدية فهنا تدخل للدورة الدموية الجهازية وبالتالي تطول فترة نصف حياتها ($t_{0.5}$) كالديجتوكسين و ميتيل الزئبق .

كذلك تتمكن أيضا الدورة البابية الكبدية من ازالة بعض المواد قبل الجهازية (pre systemically) و لهذا لا تصبح متاحة جهازيا على الاطلاق. وعندما توجد هذه المواد بتركيزات عالية فى البلازما تجد طريقها لأعضاء أخرى بالمرور (بالتقويت) من الدورة البابية الكبدية وهذا يفسر كيفما بعض المواد تؤخذ مع الغذاء فى الحيوانات الحاملة (Pregnant) وربما تصل الى كبد الاطفال (Liver fetal) وخاصة فى الأمعاء .

ويمكن للدورة الكبدية أن تعزز تأثير النشاط البيولوجى للمواد النشطة فى الدورة فالبنسلين على سبيل المثال يفرز فى الصفراء على صورته النشطة و هو ما يزيد فاعليته فى معاملة التهاب القولون (Cholangitis) .

فالتركيزات العاليه من المواد الغريبه فى الدوره البابيه ربما أيضا تزيد من خطورة التأثيرات السامه ، فعلى سبيل المثال الهيدروكربونات الأروماتيه عديدة الحلقات ربما تؤدى لأورام فى الكبد (L. tumors) ، فالبرومو بنزين يؤدى لتكزز بالكبد و حمض الليثوكوليك (Lithocholic) يؤدى لتلف كبير و تدهن كبدى ثم احتباس للصفراء .

والتأثيرات السامة لهذه المواد الكيمايائية و التى تأثيراتها تكون خارج الدورة البابية يكون أخذها ضعيف من الدورة الدموية العامة إلى الدورة البابية مثل داي اينثيل ستيل بسترول (DES : Diethyl stilbestrol) . أو فاعليتها تدعم و تقوى ما اذا كان العكس يحدث : الرجوع من الدورة البابية الكبدية الى الدورة

الجهازية العامة وفي هذا المسار تكون الدورة البابية الكبدية هامة لفاعلية المواد المانعة للخلفه (Countra ceptives) و الديجتوكسين .

وبالدورة البابية الكبدية فان الجليكوسيدات تعود الى الدورة الجهازية العامة للمكان الذى تعطى فيه زيادة فى التأثيرات الكلية السامة (Cardiotoxic effect) اذا كانت موجودة فى البلازما بتركيزات عالية .

٨- أجهزة الكبد الناقلة لأفرزات الصفراء العضوية :

أ- جهاز نقل الأحماض العضوية كوظيفة أساسية للكبد: و التى تم دراستها و اختبارها بالحقن الوريدي بمادة سلفو بروموفثالين (Sulfobromo phthaline) SBP أو أخضر الأندوسيانين (Indocyanine green : ICG) حيث بعد ٣٠ دقيقة تؤخذ عينة من البلازما لتقدير أى منها بعد حقنه حيث لا يوجد لها اثر لافرازها بالصفراء وهنا يكون الكبد قد قام بوظيفته كما ينبغى .

ب- جهاز نقل المواد المتعادلة و أخراجها : فنجد أن ٥٠% من المركبات العضوية الطبيعية تفرز بالصفراء خلال ساعتين بهذا النظام .

ج- جهاز تنظيمى لنقل و افراز المعادن للصفراء : فالرصاص مثلا يفرز للصفراء حينما تكون تركيزه بالصفراء للبلازما ١٠٠ و يلاحظ أن المركبات ذات الوزن الجزيئى الصغير يكون افرازها بالصفراء أقل ما يمكن و العكس بالمركبات ذات الأوزان الجزيئية الكبيرة فان أقل تركيز منها يمكن تقديره بالصفراء ، فيروتين سييتوبلازم الكبد (Ligandine & protein) له قابلية عالية لعديد من الاحماض العضوية وهو هام لنقل الايونات العضوية فيرتبط هذا البروتين بمركبات الأزو المسرطنة أو الكورتيكواستيرويد (Cortico steroid) فى حين يرتبط الكادميوم ببروتين الميتالوثيونين (Metalothionine) بالكبد و الكلية .

ويلاحظ أن نظام الاخراج الكبدى غير كامل التكوين بحديثى الولادة و الذى له اثره الفعال فى زيادة حساسيتهم عن البالغين لبعض السموم ، فمركب بيوبام (Puabam) يبلغ سميته ٤٠ مرة بحديثى الولادة عن البالغين لعدم مقدرة الكبد على ازالتها من البلازما فالزيادة فى الأخراج تساعد على خفض السمية

للعدد من السموم و ربما يعزى ذلك لعدم نمو اليات تكوين الانزيمات
الميكروسومية و تطور ميكانيكة الاخراج .

كما يلاحظ أن المواد المحفزة للانزيمات الميكروسومية تزيد من إنتاج
الصفراء مما يقلل بدوره من سمية العديد من المركبات السامة مثل
الجليكوزيدات القلبية (Cardiac glycosided) السامة للقلب كذلك مركبات الزنبيق
و من أمثلة هذه المواد المحفزة : ٣ , ٤ بينوبيرين (4,3-Penopyrine) و
مركب ٣-ميثيل كولانثرين (3- methyl Colanthrene) و الاسيرونولاكتون
(Spironolacton) و مركب بريجندون-١٦-كاربونتريل-16- (Pregnendon
- carbonitrilc)

فألية الأستيرويدات المحفزة (اى مركب: Spironolactone) ترجع لزيادة
الإفراز المرارى علاوة على أن تمثل الاسترويد بالجسم الى ثيوخلات ،
وكانريون (Canreone) حيث ترتبط الثيوخلات بالزنبيق فتقلل تركيزه الكلى
بالجسم فيحميه من التسمم.