بسم الله الرحمن الرحیم

گروه آموزشی علوم دامی

پایان نامه برای دریافت درجه‌ی کارشناسی ارشد علوم دامی

فیزیولوژی دام

عنوان

اثر عصاره میوه‌ی گیاه کهورک *(Prosopis farcta)* بر مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن در موش صحرایی

اساتید راهنما

دکتر هادی سریر

دکتر آرش امیدی

استاد مشاور

دکتر محمد باقر منتظر تربتی

نگارنده

اکرم السادات اسداللهی

شهریور ۹۲

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند.

و سلام و درود بر محمّد و خاندان پاک او، طاهران معصوم، هم آنان که وجودمان وامدار وجودشان است؛ و نفرین پیوسته بر دشمنان ایشان تا روز رستاخیز...

پروردگارا!

مرا مدد کن تا دانش اندکم

نه نردبانی باشد برای فزونی غرور و تکبر

و نه حلقه ای برای اسارت

و نه دست مایه ای برای تجارت،

بلکه گامی باشد برای انسانیت و متفاوت ساختن زندگی خود و دیگران.

تقدیم به:

پدر بزرگوار و مادر مهربانم

آن دو فرشته ای که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند و خود را سپر بلای مشکلات و ناملایمات کردند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم.

پروردگارا:

نه میتوانم موهایشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه کنم و نه برای دستهای پینه بسته شان که ثمره تلاش برای افتخار من است، مرهمی گزارم. پس توفیقم ده که هر لحظه شکر گزارشان باشم و ثانیه های عمرم را در عصای دست بودنشان بگذرانم.

تقدیم به:

والاترین پشتوانه های زندگی ام، خواهران و برادران مهربان و عزیزم که وجودشان شادی بخش و مایه آرامش من است.

تقدیر و تشکر:

بر خود لازم می‌دانم از کلیه دوستان، سروران و عزیزانی که در کلیه مراحل انجام این پایانامه یاریم کردند صمیمانه تشکر کنم:

- از زحمات و راهنمایی‌های دلسوزانه اساتید راهنمای ارجمند آقایان دکتر آرش امیدی و دکتر هادی سریر، استاد مشاور گرامی این پایان نامه جناب آقای دکتر محمد باقر منتظر تربتی و اساتید داور آقایان دکتر محمد حسن فتحی و دکتر سید احسان غیاثی
- از کمک های بی دریغ جناب آقای دکتر روزبه بشر، محقق مرکز رفرانس هاری، انستیتو پاستور ایران و محقق انستیتو فریدریش لوفلر آلمان
- از مسئول محترم حیوانخانه دانشکده علوم پزشکی بیرجند دکتر فوادالدینی و همچنین کارشناس مجرب‌شان سرکار خانم لطفی و دوست گرامی دکتر نوید ربیعی
- از دوست خوبم، مسئول محترم آزمایشگاه تغذیه دام دانشکده کشاورزی بیرجند سرکار خانم یوسفی
- از دوست بسیار عزیز و همراه همیشگی ام سرکار خانم نرگس ریاحی نیا و کلیه همکلاسی ها و دوستان خوبم
- خانواده بسیار عزیزم که هر موفقیتی را در زندگیم از خیر وجودایشان دارم.

چکیده:

مقادیر زیادی از داروها توسط پزشکان به صورت روزانه تجویز می‌شود. در سال‌های اخیر، توجه زیادی به استفاده از گیاهان به عنوان دارو معطوف شده‌است. در تحقیق حاضر اثر محافظتی عصاره هیدروالکلی میوه‌گیاه کهورک در مسمومیت کبدی حاد ناشی از استامینوفن مورد بررسی قرارگرفت. ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در شش گروه به صورت تصادفی توزیع شدند. به تیمار یک به عنوان شاهدسالم، سرم فیزیولوژی و به تیمار دو به عنوان شاهدمسموم، استامینوفن (۶۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) تجویز شد. به تیمارهای سه و چهار به ترتیب عصاره‌کهورک با غلظت‌های ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به تیمارهای پنج و شش عصاره‌کهورک (به ترتیب ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) همراه با استامینوفن (۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن) تجویز گردید. در پایان دوره برای سنجش پارامترهای بیوشیمیایی خونگیری از قلب انجام شد. در تیماردو، استامینوفن به طور قابل توجهی سطح سرمی آسپارتات‌آمینوترانسفراز، آلانین‌آمینوترانسفراز، کراتینین و اسیداوریک، تری‌گلیسیرید، LDL-c و بیلی‌روبین را افزایش و سطح سرمی آلبومین و پروتئین‌تام را به‌طور معنی‌داری کاهش داد. در تیمار درمان، عصاره‌کهورک با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی‌دار آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین‌آمینوترانسفراز، کراتینین و LDL-c در مقایسه با تیمار استامینوفن شد. تیمار درمان عصاره‌کهورک با غلظت ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن باعث کاهش معنی‌دار در میزان آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین‌آمینوترانسفراز، کراتینین و اسیداوریک، بیلی‌روبین و LDL-c سرمی گردید. با توجه به نتایج تحقیق حاضر، به نظرمی‌رسد عصاره هیدروالکلی کهورک احتمالاً اثرات جانبی مسمومیت با استامینوفن را کاهش می‌دهد.

واژگان کلیدی: استامینوفن - کهورک - مسمومیت کبدی - موش صحرایی

مقدمه ۵

فصل اول مروری بر منابع

۱-۱- مروری بر آناتومی و فیزیولوژی کبد ۱۰
۱-۲- آناتومی کبد ۱۰
۱-۳- اعمال متابولیکی کبد ۱۱
۱-۳-۱- متابولیسم گلوکز ۱۱
۱-۳-۲- تبدیل آمونیاک ۱۲
۱-۳-۳- متابولیسم پروتئین ۱۲
۱-۳-۴- متابولیسم چربی ۱۳
۱-۳-۵- ذخیره سازی ویتامین و آهن ۱۵
۱-۳-۶- انعقاد خون ۱۶
۱-۳-۷- تشکیل صفرا ۱۶
۱-۳-۸- تولید و متابولیسم بیلی روبین ۱۶
۱-۳-۹- ترشح بیلی روبین ۱۷
۱-۳-۱۰- متابولیسم دارو ۱۸
۱-۴- مسمومیت کبدی ناشی از داروها ۱۹
۱-۵-بیماری های کبدی مرتبط با مسمومیت دارویی ۲۱
۱-۵-۱- هپاتیت های غیر ویروسی ۲۱
۱-۵-۲- هپاتیت دارویی ۲۲
۱-۶ – آنزیم های نشان دهنده آسیب به سلول های کبدی ۲۲
۱-۷- آزمون های نشان دهنده کارکرد بیوسنتزی کبد ۲۳
۱-۷-۱- آلبومین سرم ۲۳
۱-۷-۲-گلبولینهای سرم ۲۳
۱-۷-۳- اندازه گیری بیلی روبین سرم ۲۳
۱-۷-۴- کراتینین ۲۴
۱-۷-۵- اسید اوریک ۲۵
۱-۷-۶- پروتئین تام ۲۵

۱-۷-۷- کلسترول ۲۵
۱-۷-۸- تری گلیسیرید ۲۶
۱-۸- تأثیر رادیکال های آزاد بر آسیب کبدی ۲۶
۱-۹- ترکیبات آنتی اکسیدانی ۲۷
۱-۱۰- تأثیر گیاهان دارویی بر کبد ۳۰
۱-۱۱- کهورک ۳۵
۱-۱۱-۱- خصوصیات گیاه شناسی کهورک ۳۵
۱-۱۱-۲- اندام های رویشی و زایشی ۳۶
۱-۱۱-۳- ترکیب شیمیایی ۳۷
۱-۱۱-۴- موارد مصرف کهورک ۴۰

فصل دوم مواد و روش کار

۲-۱ روش بررسی ۴۴
۲-۲ مشخصات محل اجرای طرح ۴۴
۲-۳ مراحل اجرای تحقیق ۴۴
۲-۴ انتخاب حیوان مورد نظر و جیره غذایی ۴۴
۲-۵ ماده مورد آزمایش ۴۵
۲-۶ تهیه عصاره هیدرو الکلی میوه گیاه کهورک ۴۶
۲-۷ عادت پذیری به شرایط آزمایش ۴۶
۲-۸ مدت اجرای آزمایش ۴۷
۲-۹ کنترل اعمال مدیریتی ۴۸
۲-۱۰ نمونه گیری و ثبت نتایج ۴۸
۲-۱۱ نحوه تعیین فاکتورهای خونی ۴۸
۲-۱۲- فاکتورهای خونی ۴۸
۲-۱۲-۱- آلانین آمینوترانسفراز: ۴۸
۲-۱۲-۲- آسپارتات آمینوترانسفراز: ۴۹
۲-۱۲-۳- کراتینین: ۴۹
۲-۱۲-۴- اسیداوریک: ۴۹
۲-۱۲-۵- آلبومین: ۴۹
۲-۱۲-۶- پروتئین تام: ۴۹

۲-۱۲-۷- تری گلیسیرید: ۵۰
۲-۱۲-۸- کلسترول: ۵۰
۲-۱۲-۹- LDL-c: ۵۰
۲-۱۲-۱۰- HDL-c: ۵۰
۲-۱۳ روش تجزیه و تحلیل داده ها ۵۱

فصل سوم نتایج و بحث

۳-۱- نتایج آزمایشات عملکرد آنزیم های کبدی ۵۵
۳-۱-۱- آسپارتات آمینوترانسفراز ۵۵
۳-۱-۲- آلانین آمینوترانسفراز ۵۷
۳-۲- نتایج شاخص های عملکرد کبدی و کلیوی ۵۹
۳-۲-۱- بیلی روبین تام ۵۹
۳-۲-۲- کراتینین ۶۰
۳-۲-۳- اسیداوریک ۶۱
۳-۳- پروتئین ها و گلوکز ۶۲
۳-۳-۱- پروتئین تام ۶۲
۳-۳-۲- آلبومین ۶۳
۳-۳-۳- گلوکز ۶۴
۳-۴- پروفایل چربی ۶۴
۳-۴-۱- کلسترول ۶۵
۳-۴-۲- تری گلیسرید ۶۶
۳-۴-۳-HDL-c ۶۶
۳-۴-۴-LDL-c ۶۶
پیشنهادات ۶۷
نتیجه گیری نهایی ۶۸
منابع ۶۹

فهرست اشکال

شکل۱-۱ : واکنش فاز I توسط اکسیداسیون، احیا یا هیدرولیز انجام میشود. ۲۱

۱-۲- گیاه کهورک ۳۷

۱-۳- میوه و دانه گیاه کهورک ۳۷

فهرست جداول

جدول ۳-۱: میانگین ± انحراف معیار آنزیم های کبدی ۵۵

جدول ۳-۲: میانگین ± انحراف معیارشاخص های عملکردی کبدی و کلیوی ۵۵

جدول ۳-۳: میانگین ± انحراف معیار پروتئین و گلوکز ۶۲

جدول ۳-۴: میانگین ± انحراف معیار پروفایل چربی ۶۵

مقدمه

در عرض دهه گذشته مصرف استامینوفن به شدت افزایش پیدا کرده‌است و حدود ۴۰ درصد داروهایی که مصرف می‌شوند حاوی استامینوفن هستند (لورا و همکاران،۲۰۰۳). استامینوفن یک داروی ضد درد و تب است که در غلظت‌های بالا منجر به نکروز کبدی و کلیوی در انسان و حیوان می‌گردد (گولداستین و اسنلمن، ۱۹۹۶). در حالی‌که بیماری‌های کبدی، علل بسیاری دارند، اما معمولاً از لحاظ بالینی با چند الگوی مشخص تظاهر می‌کنند که به انواع بیماری سلول‌های کبدی[۱]، بیماری کلستازی[۲] (انسدادی) و یا مختلط طبقه بندی می‌شوند. در بیماری‌های سلول‌های کبدی (مانند هپاتیت ویروسی یا بیماری الکلی کبد)، ویژگی‌های آسیب، التهاب و نکروز کبدی غالب هستند. در بیماری‌های کلستازی (مانند سنگ صفراوی، یا انسداد بدخیم جریان صفرا، سیروز صفراوی اولیه، بسیاری از بیماری‌های کبدی ناشی از داروها)، علائم توقف جریان صفرا غالباً مشاهده می‌شود. در الگوی مختلط، هم خصوصیات آسیب به سلول‌های کبدی و هم آسیب کلستازی وجود دارند (مانند انواع کلستازی هپاتیت ویروسی و بسیاری از بیماری‌های کبدی ایجاد شده توسط دارو). علائم اصلی و الگوی بروز آن‌ها می‌توانند به سرعت تشخیص بیماری را مطرح سازند، به خصوص هنگامی که عوامل خطر عمده، از قبیل سن و جنس بیمار و سابقه تماس با عوامل خطر یا رفتارهای خطرزا در نظر گرفته شوند (محمدی و قربانی، ۱۳۹۱).

نارسایی حاد کبد در اثر عوامل متعددی از جمله هپاتیت‌های ویروسی، آسیب‌های توکسیک ناشی از سموم و داروها و هم‌چنین ایسکمی ایجاد می‌شود. کبد اولین سد دفاعی بدن را در برابر آسیب ناشی از مواد بیولوژیک برونزاد[۳] تشکیل می‌دهد که خود ممکن است به نکروز سلول‌های کبدی منجر شود. در آسیب‌های‌کبدی ناشی از مسمومیت، استرس‌های اکسیداتیو نقش اساسی را بر عهده دارند. آنتی اکسیدان‌های موجود در مواد غذایی و بدن، حتی در مقادیر ناچیز، می‌توانند بدن را در مقابل انواع مختلف آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن محافظت کنند (مهاجری و همکاران،

[1] . Hepatocellular diseases
[2] . Cholestatic disease
[3] . Xenobiotics

۱۳۸۹). کبد اصلی‌ترین ارگان در اعمال متابولیکی و ترشحی و خارج‌کردن سموم از بدن است. کبد همواره با مواد سمی و متابولیت‌های فراوانی مواجه است و اختلالاتی که ممکن است در کبد پیش آید نیز فراوان و متنوع است. در حال حاضر تعداد داروهایی که برای درمان اختلالات کبدی استفاده می‌شوند بسیار کم هستند و عوارض قابل توجهی نیز به همراه دارند و از آنجایی که مصرف استامینوفن به طور روز افزون افزایش می‌یابد و آگاهی اغلب پزشکان از عوارض مسمومیت با این دارو و جزئیات درمان آن کافی نمی باشد باید از روش‌ها و مواد بهتری استفاده شود که هم طبیعی بوده و دسترسی به آن‌ها به سهولت امکان‌پذیر باشد و هم قادر به حفاظت کبد در برابر مسمومیت باشد. استامینوفن توسط سیستم سیتوکروم P-450 به یک متابولیت سمی به نام ان – استیل – پارابنزوکین - ایمین[1] تبدیل می‌گردد. این متابولیت با اتصال به گلوتاتیون به اسید مرکاپتوریک[2] محلول در آب تبدیل می‌گردد و از طریق کلیه دفع می‌شود. در مواردی که مقادیر زیادی از این دارو مصرف شود تولید بیش از حد متابولیت‌های سمی، سبب تمام شدن گلوتاتیون‌های در دسترس می‌شود و ایجاد نکروز می‌کند (تان و همکاران، ۲۰۰۸). در بافت کبد بیشترین میزان P-450 سیتوکروم در سلول‌های کبدی مرکز لوبولی وجود دارد (هایو و همکاران، ۲۰۰۹). استامینوفن منجر به نکروز مرکز لوبولی، تجمع سلول‌های التهابی و احتقان شدید می‌گردد که به صورت از بین رفتن حدود سیتوپلاسمیک سلول‌های کبدی در مناطق نکروز شده و تغییراتی در هسته سلول‌ها (لیز شدگی، قطعه قطعه شدن و مچاله شدن هسته) نمایان می‌شود (خرسندی و همکاران،۱۳۸۶). برای بررسی بیوشیمیایی عملکرد کبد از آنزیم‌های آلانین-ترانس آمیناز[3] و آسپارتات-ترانس آمیناز[4] سرمی استفاده شده است این آنزیم به طور طبیعی در سلول‌های کبدی وجود دارند و هنگام آسیب این سلول‌ها به علت اختلال در غشای پلاسمایی و یا متلاشی شدن، سلول‌ها به درون خون تخلیه شده و باعث افزایش سطوح سرمی این آنزیم‌ها می‌شوند. بنابراین افزایش این دو آنزیم معیار مناسبی برای ارزیابی میزان آسیب سلول‌های کبدی به شمار می‌رود (بکیو و همکاران، ۱۹۹۶). استامینوفن میزان ALT و AST سرم را افزایش می‌دهد که نشان‌دهنده نکروز کبدی است (خرسندی و همکاران،۱۳۸۶). بنابراین با توجه به مسائل فوق توجه بیشتر به خواص درمانی گیاهان دارویی و استفاده از گیاهان دارویی در درمان اختلالات کبدی حائز اهمیت است.

[1] . N-acetyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI)
[2] . Mercapturic acid
[3] . Alanine amino transfer as (ALT)
[4] . Aspartate amino transfer as (AST)

گیاهی که در این پژوهش اثر آن بر روی مسمومیت کبدی مورد بررسی قرار می‌گیرد گیاه‌کهورک می باشد. از خانواده *Leguminosae* و زیرخانواده *Mimosoideae* می‌باشد. برخی از خواص‌دارویی این گیاه شامل: معالجه زخم معده، سقط جنین، اسهال خونی، رماتیسم، التهاب حنجره، دردهای قلبی و تنگی نفس می‌باشد (الکوران، ۲۰۰۸). این گیاه دارای خواص‌درمانی نیز می‌باشد که البته به تأیید علمی نرسیده است. از جمله در درمان اسهال، التهاب، دیابت، سرماخوردگی، سرخک، بیماری‌های‌پوستی و اختلالات پروستات، در درمان بیماری‌های قلبی، زخم‌ها فعالیت ضدتومور، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، ضد انگل، فعالیت ضدمیکروبی و توانایی از بین بردن انگل لیشمانیا به کار می‌رود (امیدی و همکاران، ۲۰۱۲). اثرات ضدالتهابی و التیام‌بخشی این گیاه در برخی تحقیقات گزارش شده است (ال عبودی و عفیفی، ۲۰۱۱). کهورک اثر آنتی‌اکسیدانی و ضد دیابتی دارد. این اثر آنتی‌اکسیدانی باعث خنثی کردن رادیکال های آزاد می‌شود. تاکنون هیچ تحقیق آکادمیک برای ارزیابی اثر محافظتی این گیاه گزارش نشده است (ال‌مصطفی و ال‌تونیبات، ۲۰۰۸). به دلیل اینکه کهورک دارای یکسری ترکیبات آنتی اکسیدانی می‌باشد لذا این احتمال وجود دارد که بتواند از سمیت کبدی ناشی از استامینوفن جلوگیری کند. این تحقیق به منظور بررسی اثر محافظتی میوه‌ی گیاه کهورک در مسمومیت ناشی از استامینوفن انجام شد.

ضرورت تحقیق: گیاهان دارویی همانند داروهای صناعی ممکن است با داشتن اثرات جانبی ناخواسته باعث ایجاد آسیب‌های بافتی جبران ناپذیری گردند. از این رو لازم است، آزمایشات مختلفی با غلظت‌های مصرف متفاوت نیز بر روی مدل‌های حیوانی انجام پذیرد تا علاوه بر شناخت اثرات مفید دارو، اثرات مضر آن در بافت‌ها و اندام‌های مختلف و میزان مصرف دقیق و غیرسمی آن نیز مشخص شود. از طرفی آسیب کبدی از اختلالاتی است که در حیوانات مختلف و انسان به دلایل گوناگونی ایجاد می‌شود و تحقیق در این مورد در سال‌های اخیر مورد توجه محققان بوده است.

اهداف آزمایش: مطابق منابع در دسترس با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی گیاه کهورک تاکنون تأثیر عصاره میوه این گیاه در پیشگیری یا درمان مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن مورد بررسی قرار نگرفته‌است. هدف از مطالعه حاضر بررسی امکان استفاده از گیاه دارویی کهورک در جلوگیری از مسمومیت کبدی ناشی از استامینوفن است.

مروری بر منابع

۱-۱- مروری بر آناتومی و فیزیولوژی کبد

کبد، بزرگترین غده‌ی بدن، می‌تواند به عنوان یک کارخانه شیمیایی در ساخت، ذخیره، ترشح و تغییر مواد درگیر در متابولیسم، شرکت می‌کند. جایگاه کبد در این کارکرد اساسی است، زیرا کبد، خون غنی از مواد مغذی را مستقیماً از دستگاه گوارش دریافت و سپس این مواد غذایی را یا ذخیره می‌کند یا به شکل موادشیمیایی تغییر می‌دهد که در جای دیگری از بدن جهت نیازهای متابولیک مورد استفاده قرار می گیرد. کبد اهمیت ویژه‌ای در تنظیم گلوکز و متابولیسم پروتئین دارد. صفرا که نقش عمده‌ای در هضم و جذب چربی‌ها در دستگاه گوارش دارد، در کبد ساخته و ترشح می‌گردد. کبد محصولات زاید را از خون گرفته و آن‌ها را به صفرا ترشح می‌کند. صفرای تولید شده در کبد، موقتاً در کیسه صفرا ذخیره تا برای هضم وارد روده شود (اسدی نوقابی و دهقان نیری، ۱۳۸۹).

۱-۲- آناتومی کبد

کبد در قسمت فوقانی راست حفره‌ی شکم در پشت دنده‌ها، قرار دارد، کبد، بین ۱۲۰۰ تا ۱۵۰۰ گرم وزن دارد و به چهار لوب تقسیم می‌شود. لایه نازکی از بافت پیوندی اطراف هر لوب را در بر گرفته است که به داخل هر لوب نیز نفوذ کرده، و توده ی کبدی را به واحدهای کوچک عملکردی به نام لوبول تقسیم می‌کند.

جریان خونی که به کبد وارد و از آن خارج می‌شود، در کارکرد آن نقش به سزایی دارد. خون ورودی به کبد معمولاً از دو منبع است. تقریباً ۸۰ درصد خون از ورید باب[1] به کبد وارد می‌شود که از دستگاه گوارش تخلیه می‌شود و غنی از مواد مغذی است، اما اکسیژن کمی دارد. بقیه‌ی خون به وسیله‌ی شریان کبدی وارد کبد می‌شود و غنی از اکسیژن است. شاخه‌های انتهایی این دو منبع خون‌رسان به شکل بسترهای مویرگی به یکدیگر ملحق می‌شوند و سینوزوئیدهای کبدی را تشکیل می‌دهند. بنابراین ترکیبی از خون سرخرگی و سیاهرگی سلول‌های کبد (هپاتوسیت‌ها) را مشروب می‌سازد. این سینوزوئیدها به

[1]. Port

درون وریدچه‌هایی که مرکز هر لوبول را اشغال می‌کند و ورید مرکزی نامیده می‌شود، تخلیه می‌شود. وریدهای مرکزی به یکدیگر ملحق شده و ورید کبدی را تشکیل می‌دهند که درناژ وریدی از کبد می‌سازد و به ورید اجوف تحتانی در نزدیکی دیافراگم تخلیه می‌شود.

علاوه بر سلول‌های‌کبدی (هپاتوسیت‌ها)، سلول‌های بیگانه‌خوار (فاگوسیت) متعلق به سیستم رتیکولواندوتلیوم در کبد وجود دارند. سایر اعضایی که حاوی سلول‌های رتیکولواندوتلیال هستند، شامل طحال، مغز استخوان، غدد لنفاوی و ریه‌ها هستند. در کبد این سلول‌ها، کوپفر[1] نامیده می‌شوند و مانند عمومی‌ترین فاگوسیت‌های بدن انسان، وظیفه‌ی اصلی آن‌ها، به دام انداختن مواد خاص (مانند باکتری) است که از طریق خون ورید باب به کبد وارد شده است.

کوچک‌ترین مجاری صفراوی که کانالیکولی نامیده می‌شوند، ما بین لوبول‌های کبد قرار دارند، این مجراها ترشحات را از سلول‌های کبد دریافت می‌کنند و آن‌ها را به مجراهای بزرگ‌تر صفراوی حمل می‌کنند که نهایتاً تشکیل مجرای کبدی را می‌دهند. مجرای کبدی از کبد و مجرای سیستیک از کیسه صفرا به هم ملحق شده و تشکیل مجرای مشترک صفراوی را می‌دهند که به داخل روده کوچک تخلیه می‌شود. اسفنگتر اودی که در محل ورود مجرای مشترک صفراوی به دئودنوم قرار دارد، جریان صفرا به داخل روده را کنترل می‌کند (اسدی نوقابی و دهقان نیری، ۱۳۸۹).

۱-۳- اعمال متابولیکی کبد

۱-۳-۱- متابولیسم گلوکز

کبد نقش عمده‌ای در متابولیسم گلوکز و تنظیم گلوکز خون ایفا می‌کند. بعد از صرف غذا، گلوکز از خون ورید باب توسط کبد برداشته می‌شود و به صورت گلیکوژن در سلول‌های کبد ذخیره می‌شود. در مواقع نیاز، گلیکوژن به گلوکز تبدیل می‌شود (گلیکوژنولیز) و برای حفظ سطح طبیعی گلوکز به داخل جریان خون آزاد می‌شود، اما این فرآیند، میزان محدودی گلوکز فراهم می‌کند. گلوکز اضافی از طریق فرآیندی به نام گلوکونئوژنز تولید می‌شود. برای این فرآیند، کبد از آمینواسیدهای حاصل از شکستن پروتئین یا لاکتات ایجاد شده از کار ماهیچه ها استفاده می‌کند. این فرآیند، در پاسخ به کاهش قند خون رخ می‌دهد (اسدی نوقابی و دهقان نیری، ۱۳۸۹). به عنوان مثال، عمل ذخیره کردن گلیکوژن به کبد

[1]. Kupffer cells

امکان می‌دهد تا مازاد گلوکز را از خون گرفته و ذخیره کند و هنگامی که گلوکز خون شروع به کاهش می‌کند آن‌را به خون بازگرداند. این عمل موسوم به عمل بافری کبد در مورد گلوکز[1] است. به عنوان مثال، بلافاصله بعد از صرف یک غذای محتوی کربوهیدرات زیاد، گلوکز خون در شخصی که دچار آسیب کبدی است تا سه برابر شخص طبیعی بالا می‌رود (شادان، ۱۳۶۹).

۱-۳-۲- تبدیل آمونیاک

استفاده از آمینواسیدها در گلوکونئوژنز، منجر به تشکیل آمونیاک به عنوان یک محصول فرعی می شود. کبد آمونیاک تولید شده‌ی متابولیکی را به اوره تبدیل می‌کند. آمونیاکی که به وسیله‌ی باکتریهای روده به وجود می‌آید نیز از خون باب جهت ساخت اوره برداشته می‌شود. در این مسیر کبد، آمونیاک را که ماده‌ای بالقوه سمی است به اوره که قابل ترشح در ادرار است، تبدیل می‌کند (اسدی نوقابی و دهقان نیری، ۱۳۸۹). مقدار متوسطی آمونیاک به طور مداوم در روده به وسیله‌ی باکتری‌ها تشکیل و سپس جذب خون می‌شود. بنابراین بدون این عمل کبد، آمونیاک پلاسما به سرعت بالا می‌رود و منجر به اغمای کبدی و مرگ می‌شود. در واقع هرگونه نقصانی در عبور خون ورید باب از کبد، مثلاً در هنگام ایجاد نشتی بین ورید باب و ورید اجوف، نیز می‌تواند منجر به تجمع بیش از حد آمونیاک در خون شود که یک حالت فوق‌العاده سمی است (شادان، ۱۳۶۹).

۱-۳-۳- متابولیسم پروتئین

کبد نقش مهمی در متابولیسم پروتئین ایفا می‌کند. کبد تقریباً همه‌ی پروتئین‌های پلاسما (به جز گاماگلوبولین)، از جمله آلبومین، گلوبولین‌های آلفا و بتا، فاکتورهای انعقاد خون، پروتئین‌های حامل ویژه و بیشتر لیپوپروتئین‌های پلاسما را می‌سازد. کبد برای ساخت پروترومبین و سایر عوامل انعقاد، به ویتامین کا[2] نیاز دارد. در کبد برای ساخت پروتئین از اسیدهای آمینه استفاده می‌شود (اسدی نوقابی و دهقان نیری، ۱۳۸۹). لذا کبد مسئول تولید حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد کلیه پروتئین‌های پلاسما است. گاماگلوبولین‌ها آنتی‌کورهایی هستند که به طور عمده توسط پلاسموسیت‌های موجود در بافت لنفاوی بدن ساخته می‌شوند. کبد می‌تواند پروتئین‌های پلاسما را حداکثر به میزان ۱۵ تا ۵۰ گرم در روز تولید

[1]. Glucose buffer function
[2]. Vitamin K

کند. بنابراین، بعد از خروج نیمی از پروتئین‌های پلاسما از بدن، این پروتئین‌ها می‌توانند تقریباً در طی چهار تا هفت روز مجدداً تأمین شوند. موضوع جالب توجه آن است که تقلیل پروتئین‌های پلاسما موجب میتوز سریع سلول‌های کبدی و رشد زیاد کبد می‌گردد. این اثرات توأم با تولید سریع پروتئین‌های پلاسما آن‌قدر ادامه می‌یابد تا پروتئین‌های پلاسما به مقدار طبیعی بازگردد. یکی از مهمترین اعمال کبد توانایی آن برای سنتز بعضی از اسیدهای آمینه و همچنین سنتز سایر ترکیبات شیمیایی مهم از اسیدهای‌آمینه است. به عنوان مثال، اسیدهای آمینه غیر ضروری می‌توانند در کبد ساخته شوند. برای انجام این کار ابتدا یک اسید ستونی با همان ترکیب شیمیایی اسید آمینه‌ای که باید ساخته شود تشکیل می‌گردد. سپس یک رادیکال آمین از طریق چندین مرحله ترانس آمیناسیون از یک اسیدآمینه موجود به اسید ستونی انتقال داده می‌شود تا جای اکسیژن رادیکال ستونی را بگیرد. با وجودی که قسمت زیادی از روندهای متابولیک متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها در کبد انجام می‌شود، بدن احتمالاً می‌تواند حتی بدون این اعمال کبد نیز کماکان زنده بماند. از طرف دیگر، بدن نمی‌تواند از خدمات کبد در متابولیسم پروتئین‌ها برای بیش از چند روز محروم بماند زیرا در غیر این صورت مرگ فرا می‌رسد.

مهمترین اعمال کبد در متابولیسم پروتئین‌ها عبارتند از:

۱) دآمیناسیون اسیدهای آمینه؛ ۲) تشکیل اوره برای حذف آمونیاک از مایعات بدن؛ ۳) تشکیل پروتئین های پلاسما؛ ۴) تبدیل اسیدهای مختلف به یکدیگر و همچنین به سایر ترکیبات مهم برای روندهای متابولیک بدن.

قبل از اینکه اسیدهای آمینه بتوانند برای انرژی به مصرف برسند یا قبل از اینکه بتوانند به کربوهیدرات‌ها یا چربی‌ها تبدیل شوند لازم است که نخست دآمینه شوند. دآمیناسیون کمی می‌تواند در سایر بافت‌های بدن و به ویژه در کلیه‌ها انجام شود اما نسبت درصد دآمیناسیونی که در خارج از کبد انجام می‌شود آن قدر ناچیز است که تقریباً هیچ گونه اهمیتی ندارد (شادان، ۱۳۶۹).

۱-۳-۴- متابولیسم چربی

کبد در متابولیسم چربی نیز فعال است. اسیدهای چرب برای تولید انرژی و اجسام کتونی (اسید استواستیک، اسید بتاهیدروکسی بوتیریک و استون) شکسته می‌شوند. اجسام کتونی، ترکیبات کوچکی هستند که می‌توانند وارد خون شوند و منبع انرژی برای عضلات و سایر بافت‌های بدن باشند. شکستن

اسیدهای چرب به اجسام کتونی عمدتاً هنگامی که گلوکز محدودی برای متابولیسم وجود دارد، مانند گرسنگی یا دیابت‌های کنترل نشده، اتفاق می‌افتد. اسیدهای‌چرب و فرآورده‌های متابولیک آن‌ها همچنین برای ساخت کلسترول، لسیتین، لیپوپروتئین‌ها و سایر چربی‌های پیچیده استفاده می‌شود. لیپیدها ممکن است در سلول‌های کبد تجمع یافته و منجر به وضعیت غیر طبیعی به نام کبد چرب شوند (اسدی نوقابی و دهقان نیری، ۱۳۸۹). اگرچه متابولیسم چربی می‌تواند تقریباً در کلیه سلول‌های بدن انجام شود، بعضی از جنبه‌های متابولیسم چربی در کبد سریع‌تر از سایر سلول‌ها به انجام می‌رسد. برخی از اعمال ویژه کبد در متابولیسم چربی عبارتند از:

۱) سرعت بسیار زیاد بتااکسیداسیون اسیدهای چرب و تشکیل اسیداستواستیک؛ ۲) تشکیل لیپوپروتئین‌ها؛ ۳) تشکیل مقدار زیاد کلسترول و فسفولیپیدها؛ ۴) تبدیل مقادیر زیاد کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها به چربی.

برای آزاد کردن انرژی از چربی‌های خنثی، چربی نخست به گلیسرول و اسیدهای چرب تجزیه می‌شود. آن‌گاه اسیدهای چرب به وسیله بتااکسیداسیون به رادیکال‌های دو کربنی استیل تجزیه می‌شوند که استیل کوآنزیم آ[1] را تشکیل می‌دهد. استیل کوآنزیم آ، می‌تواند وارد سیکل اسیدتری‌کربوکسیلیک شده و اکسید گردد و مقدار عظیمی انرژی آزاد کند. بتااکسیداسیون می‌تواند احتمالاً در کلیه سلول‌های بدن انجام شود اما به ویژه به سرعت در سلول‌های کبدی به انجام می‌رسد. با این وجود، خود کبد نمی‌تواند کلیه استیل کوآنزیم آ تشکیل شده را به مصرف برساند بلکه استیل کوآنزیم آ به وسیله تراکم دو مولکول آن به اسیداستواستیک تبدیل می‌شود که اسید فوق‌العاده محلول است و از سلول‌های کبدی وارد مایعات بین سلولی شده و سپس به سراسر بدن انتقال می‌یابد و جذب بافت‌های دیگر می‌گردد. این بافت‌ها به نوبه خود اسیداستواستیک را مجدداً به استیل کوآنزیم آ تبدیل و سپس آن‌را به روش معمولی اکسید می کنند. بنابراین، کبد به این روش مسئول بخش عمده‌ای از متابولیسم چربی‌ها است. حدود ۸۰ درصد کلسترول ساخته شده در کبد به املاح صفراوی تبدیل می‌شود اما باقیمانده آن وارد خون شده و به طور عمده در لیپوپروتئین‌ها انتقال می‌یابد. فسفولیپید لسیتین نیز به همین ترتیب در کبد ساخته شده و در لیپوپروتئین‌ها انتقال می‌یابد. این احتمال وجود دارد که این دو ماده همراه با قسمت‌های تری گلیسریدی لیپوپروتئین‌ها به وسیله سلول‌ها در سراسر بدن جذب شده و به تشکیل غشاهای سلولی و ساختمان‌های

[1]. Acetyl coenzyme A