

تحقیقات جدید درباره علت تشکیل و درمان داروئی سنگهای مجاری صفر اوی

مجله نظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۳۴ - ۲۳۵ ، ۱۳۵۳

دکتر سید حسین میرمجلی*

تعریف میسل : میسل به اجتماعی از ملکولهای یک یا چند ماده لبپدی که در آب محلول باشد گفته میشود . اگر ملکولهای تشکیل دهنده میسل فقط از یک ماده (مثالاً املاح صفر اوی) باشند در این صورت بنام میسل ساده (Simple Micelles) نامیده میشوند . اگر ملکولهای تشکیل دهنده میسل بیش از یک نوع ماده شیمیائی (مثالاً از املاح صفر اوی و فسفولبپیدها) باشد آنها را میسل های مختلط (Mixed micelles) مینامند . در صفراء، املاح صفر اوی و فسفولبپیدها میسل های مختلطی تشکیل میدهند و کلسترول را که بنتهایی در آب حل نمی شود در خود حل می کنند . ملکولهای املاح صفر اوی اگر با غلظت کم در آب موجود باشند، بصورت پراکنده وجوداً از هم قرار میکرند . اگر غلظت املاح صفر اوی بالا برده شود ملکولهای این املاح دورهم جمع شده ذرات کوچک متعدد شکل را که همان میسل ها باشند بوجود می آورند . بنابراین تغییر محلول ساده به محلول میسلی، به غلظت ماده مربوطه بستگی دارد . حدودی از غلظت های املاح صفر اوی را که در آن املاح صفر اوی از محلول ساده به محلول میسلی تبدیل میگردند، غلظت بحرانی میسلی املاح صفر اوی (Critical micellar concentration) مینامند . برای تشکیل میسل ، ملکول ماده شیمیائی باید دارای ساختمان خاصی باشد . بعضی از قسمتهای این ملکول در آب قابل حل است . این قسمتها را قسمت های هیدروفیل یا آب دوست می گویند . قسمتهای دیگری از ملکول که غیرقابل حل در آب است بنام قسمت های هیدروفوب یا از آب ترسنده مینامند ملکول هایی که هم دارای قسمت های هیدروفیل و هم قسمت های هیدروفوب باشند ملکول های آمفوپاتیک (Amphopathic Micelles) نامیده میشوند . تشکیل میسل از این نوع ملکول ها خوانده می شوند . املاح صفر اوی و فسفولبپیدها از این نوع ملکول ها

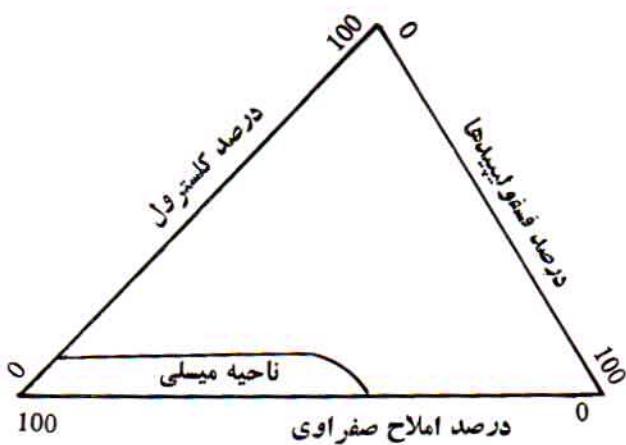
سنگهای مجاری صفر اوی از بیماریهای شایع می باشند . در ایالات متحده آمریکا هر سال بیش از پانزده میلیون نفر مبتلا به سنگهای کیسه صفرآ وجود دارد و قریب سیصد هزار عمل برداشتن کیسه صفرآ انجام میگیرد (۱) . درباره شیوع این بیماری در ایران ارقام دقیقی موجود نیست ولی کثرت نسبی این بیماری پدیده ای واضح و غیر قابل انکار است .

این سنگها را بر حسب ترکیب شیمیائی شان به سه گروه سنگهای کلسترولی، سنگهای کالسیم دار و سنگهای مختلط تقسیم می کنند (۲) . در کشورهای غربی کلسترول، ماده تشکیل دهنده اصلی سنگهای مجاری صفر اوی است (۳) . در زاین تا قبل از گرایش مردم آن سرزمهین به خوردن غذاهای نوع غربی سنگهای بیلی رویبات کالسیم بسیار شایع بود ولی اخیراً نسبت سنگهای کلسترولی بیشتر شده است . موضوع مورد بررسی در این مقاله تحقیقاتی است که در سالهای اخیر درباره چگونگی تشکیل سنگهای کلسترولی شده است . تشکیل سنگهای صفر اوی کلسترولی در درجه اول نتیجه رسوب کلسترول در صفراء است . بنابراین برای فهیمیدن علت تشکیل اینگونه سنگها ابتدا باید دید چگونه کلسترول که خود ماده ای غیر قابل حل در آب است در صفراء بصورت محلول وجود دارد . سپس اختلالاتی را که سبب رسوب کلسترول در صفراء می شود مورد بررسی قرار میدهیم .

در صفراء کلسترول بالاملاح صفر اوی و فسفولبپیدها ذرات محلول در آبی را که میسل (Micelles) نامیده میشوند تشکیل میدهد . لازم است مختصری درباره میسل و چگونگی آن بحث کنیم .

* مؤسسه پزشکی ایرانیان - خیابان ولایت شمالي - شماره ۳۲۱ - تهران .

کلسترول به غلظت فسفولیپیدها بعلاوه غلظات املاح صفر اوی موجود در صfra است. برای نشان دادن اهمیت این رابطه از فازدیاگرام استفاده می کنند. (۵) فازدیاگرام بطور گرافیک حالت یافازهای فیزیکی مختلفی که این لیپیدها در مجاورهم میتوانند داشته باشند را نشان می دهد. اهمیت عملی فازدیاگرام در این است که میتواند بر مبنای داده های حاصله از مدل های تجربی صفا که بطور مصنوعی از مخلوط کردن مقادیر مختلف کلسترول، املاح صفر اوی و فسفولیپیدها در آزمایشگاه بدست آمده پیش بینی کند آیا کلسترول از یک صفر اوی معینی، در فاز میسلی یا فاز بلوری خواهد بود. در ترسیم فازدیاگرام مقادیر نسبی کلسترول، فسفولیپیدها و املاح صفر اوی بصورت درصد هر یک در مقدار کل این سه ماده بکار میرود و این اعداد بروی یک دیاگرام مثلثی شکل رسم می شوند. بنابراین هر محلول (یا صfra) بصورت یک نقطه نشان داده می شود که آن نقطه حالت فیزیکی این سه ماده در صfra را منعکس خواهد کرد (شکل ۱). در آزمایش های که در آنها مقادیر کلسترول، فسفولیپیدها و املاح صفر اوی بدلاخواه تغییر داده شده است حدود غلظت های کلسترول که در میسل مختلط فسفولیپیدها با املاح صفر اوی قابل حل است بدست آمده است. از ترسیم این غلظت ها بروی فازدیاگرام خطی بدست می آید که مشخص کننده حالت فیزیکی یک صفر اوی معین از ظرف میسلی خواهد بود. هر صfra که در خارج از این خط قرار گیرد بصورت دوفاز میسلی و بلوری وجود خواهد داشت. اگر صfra در داخل این خط قرار گیرد این صfra فقط بصورت میسلی موجود خواهد بود.



شکل ۱- یک فاز دیاگرام مثلثی شکل باخطی که ناحیه میسلی را از ناحیه غیر میسلی جدا میکند. در تمام صفر اهائی که معنی تصویر ترکیب شان از نظر املاح صفر اوی، فسفولیپیدها و کلسترول زیر خط قرار گیرد، کلسترول در صfra بطور محلول وجود دارد و اگر خارج از این باشد بصورت غیر محلول خواهد بود.

هستند. وقتی مولکول های آمفوباتیک در آب قرار میگیرند قسمتهای هیدروفیل آنها بطرف خارج میسل و قسمتهای هیدروفوب آنها بطرف داخل ذره میسل قرار میگیرند. قسمت هیدروفوب داخلی خود محیطی است که میتواند بعضی از مولکول ها را که فی نفسه در آب حل نمی شوند حل کند. چون این مولکول ها در داخل میسل قرار میگیرند و خود میسل در آب محلول است نتیجه بصورت محلول در آمدن (Solubilization) مولکول های غیر قابل حل در آب می باشد. این مولکول ها را حل شونده های میسلی (Micellar solutes) نامیده اند. ازانواع حل شونده های میسلی، کلسترول، اسیدهای چرب و مونو گلیسریدها را میتوان نام برد.

چنانکه گفته شد برای تشکیل محلول میسلی، غلظت املاح صفر اوی باید مساوی یا بالاتر از غلظت بحرانی میسلی این املاح باشد. مثلاً برای تشکیل حرارت محیط نیز باید از حد مشخصی بالاتر باشد. این حرارت را حرارت بحرانی میسلی (Critical Mice Temperature) مینامند. پس شرایط تشکیل محلول میسلی، دارای بدن غلظتی برابر یا بالاتر از غلظت بحرانی میسلی و حرارتی برابر یا بالاتر از حرارت بحرانی میسلی است. نقطه کرات (Kraft's point) یا نقطه کرات در حدود ۳ میلی مول است که خیلی پائین تر از غلظت معموله املاح صفر اوی در صfra (بین ۵۰ تا ۱۵۰ میلی مول) یاد روده کوچک (بین ۶ تا ۱۰ میلی مول) میباشد. بنابراین در شرایط معمولی املاح صفر اوی همیشه بصورت محلول میسلی در صfra ایا روده وجود دارند.

فسفولیپیدها در میسل های املاح صفر اوی حل شده تشکیل میسل های مختلط می دهند.

نتیجه این عمل تورم ذرات میسلی و افزایش طرفیت این میسل ها در حل کردن موادی تظیر کلسترول می باشد. بعبارت دیگر فسفولیپیدها موجود در صfra، قابلیت انجال کلسترول را در میسل های املاح صفر اوی بالا میبرند. از اینجا باعهیت املاح صفر اوی و فسفولیپیدها صfra در صورت محلول نگاه داشتن کلسترول در صfra ای میبریم. برای اینکه کلسترول در صfra بصورت محلول وجود داشته باشد باید رابطه معینی بین غلظت کلسترول از یک طرف و مجموع غلظت های فسفولیپیدها با املاح صفر اوی از طرف دیگر وجود داشته باشد. بعبارت دیگر اگر غلظت کلسترول را در صfra بالا میبریم، بالاتر از یک حد معین، کلسترول بصورت دانه های بلوری شکل در صfra رسوی خواهد کرد. بهمین ترتیب اگر غلظت نسبی فسفولیپیدها و املاح صفر اوی از حد معینی کمتر باشد انجال کلسترول در صfra غیر ممکن خواهد گردید. در حقیقت آنچه که بیش از غلظت مطلق این مواد در صfra اهمیت دارد رابطه نسبی بین غلظت

را جبران می کند(۷). بنابراین در هر دو مورد سنتر روزانه کبدی املاح صفر اوی در حد معمولی باقی میماند.

باید یادآوری کرد که ترشح کبدی فسفولیپیدها به ترشح املاح صفر اوی بستگی دارد(۳). تقلیل ترشح املاح صفر اوی سبب کاهش یافتن ترشح فسفولیپیدها نیز میشود. بنابراین تقلیل ترشح املاح صفر اوی از دو طریق سبب برهم خوردن رابطه غلفات کلسترول به غلفات املاح صفر اوی و فسفولیپیدهای صفر اوی میشود. نتیجه نهائی اشباع شدن کلسترول در صفر اوی و مستعد شدن آن برای سنگ زایی میباشد. نتایج کوچک شدن P001 املاح صفر اوی در بعضی از بیماریهایی که در آنها سنگ کیسه صfra شایع است دیده میشود. چنانکه میدانیم املاح صفر اوی در کبد از کلسترول درست میشوند و از طریق مجاري صفر اوی وارد روده کوچک میشوند. این املاح در انتهای روده باریک جذب شده از طریق ورید باب به کبد بر میگردند.

در کبد این املاح مجدداً تغییراتی کرده واز راه مجاري صفر اوی به روده باریک بر میگردند. این عمل گردش روده ای - کبدی املاح صفر اوی نام دارد. جذب روده ای املاح صفر اوی بسیار مؤثر است.

در هر گردش فقط ۳ یا ۴ درصد املاح صفر اوی کوچک جذب نمی شوند و در روده بزرگ دچار تغییرات شده از راه مدفوع دفع میگردند. پس از خوردن هر وعده غذا معمولاً دو بار املاح صفر اوی گردش روده ای، کبدی دارند. برای ثابت ماندن حجم P001 املاح صفر اوی، کبد مقداری از املاح را که روزانه دفع میشود از کلسترول دوباره میسازد. بنابراین، اگر بدیل احتلال در کاریا ساختمان انتهای روده کوچک و یا بدلیل برداشته شدن یا میان بر کردن این قسمت بواسیله اعمال جراحی، جذب املاح صفر اوی صورت نگیرد مقدار پیشتری از املاح صفر اوی هر روز دفع خواهد شد. هر چند کبد با افزایش سنتر املاح صفر اوی در صدد جبران این فقدان بر می آید معهداً ادامه عدم جذب و دفع مداوم املاح صفر اوی میتواند به کوچک شدن حجم P001 املاح صفر اوی وبالنتیجه سنگ زاشدن صفر اوی منجر گردد. بدین ترتیب است که در بیماران النهایی روده کوچک و یا پس از جراحی های این قسمت از روده، سنگ های کیسه صفر اوی بمقدار فراوان دیده شده است(۸). هم چنین در بیماریهای مزمن کبد تغیر سیروز، نارسائی سلولهای کبدی میتواند تقلیل ترشح وبالنتیجه تقلیل حجم P001 املاح صفر اوی شود(۹). و این خود میتواند یکی از علل شیوع سنگهای صفر اوی در بیماران مبتلا به سیروز دیده شده است از نوع پیگمانی میباشد. در بعضی در بیماران مبتلا به سیروز دیده شده است از نوع پیگمانی میباشد. در بعضی از حیوانات آزمایشگاهی، تقلیل P001 املاح صفر اوی بعلت کمبود اسیدهای چرب حیاتی در غذا بصورت علت اصلی شیوع سنگهای صفر اوی در آنها محسوب شده است(۱۰). چنین کمبودی در بیماران مبتلا به سنگهای صفر اوی مشاهده نشده است. نقش تغذیه در ایجاد سنگهای

اختلالات بیوشیمیک صفر اوی در بیماران مبتلا با سنگهای کلسترولی مجاري صفر اوی(۱۱):

بطور کلی میتوان گفت که صفرهای سنگ زا(Lithogenic biles) شامل مقدار زیادتری کلسترول و مقدار نسبی کمتری فسفولیپید و املاح صفر اوی میباشد. در بعضی از این صفرهای مقدار لیزولیپین بیشتر از معمول بوده است. بسیاری از صفرهای سنگ زا وقتی بر روی دیاگرام مثلثی شکل ترسیم میگردند در خارج از خطی که فازامیسلی را مشخص می کند قرار میگیرند. بنابراین، این صفرهای باید بصورت یک سیستم فیزیکی دوفازی که شامل میسل های مختلف و بلورهای کلسترول است نگریسته شود.

در حقیقت بسیاری از صفرهای سنگ زا دارای بلورهای کلسترول می باشند که میبن اشباع بودن این صفرهای از کلسترول است. برای مطالعه علل تشکیل این صفرهای غیر طبیعی باید مراحلی را که مربوط به چگونگی کار سلولهای کبدی است از عواملی که ممکن است در کیسه صفر اوی صفر اوی اثر گذارد جدا کرد. عوامل کبدی سنگ زالی : تحقیقات سالهای اخیر در افرادی که دچار سنگهای مجاري صفر اوی هستند نشان می دهد که در این بیماران صفر اوی مترشحه از طرف کبد (صفر اوی کبدی) غیر طبیعی و اشباع شده از کلسترول است.

مکانیسم احتلال کار سلولهای کبدی که منجر به ترشح چنین صفرهای میشود دقیقاً معلوم نیست. از نظر ساختمان میکرو سکپی واوالترا میکرو سکپی، کبد در این بیماران کاملاً طبیعی و محتوی کلسترول کبد و ظرفیت بهم بستن اسیدهای صفر اوی با تورین و گلیکوکول کبد در حد معمولی است. آزمایش های معموله کبدی هیچ گونه اختلالی را نشان نمی دهد.

احتلال اصلی در اینستکه P001 املاح صفر اوی در بیماران مبتلا به سنگهای صفر اوی کوچکتر از افراد معمولی است(۱۱). اندازه گیری این P001 بواسیله چند گروه از محققین نشان داده است که در بیماران مبتلا به سنگهای کیسه صفر اوی این P001 در حدود نصف افراد سالم است(۱۲). در ابتدا تصور میشد که کم بودن P001 املاح صفر اوی علت اصلی سنگ زا بودن صفر اوی در بیماران مبتلا به سنگهای صفر اوی است، معهداً تحقیقات جدیدتر نشان میدهد که تنظیم حجم پول املاح صفر اوی به گردش روده ای کبدی این املاح بستگی دارد(۱۳). بدین ترتیب که با کم شدن P001 املاح صفر اوی تعداد گردش روده ای - کبدی آنها افزایش پیدا می کند و بنابراین مقدار مطلق املاح صفر اوی که به کبد بر میگردد ثابت باقی میماند. بر عکس در شرایطی تغیر بیماری اسپر و (Sprue) که در آن گردش روده ای - کبدی املاح صفر اوی بکندی انجام میگیرد P001 املاح صفر اوی بزرگتر میشود و این امر تعداد کم گردش روده ای - کبدی املاح صفر اوی در روز

دی گلوکورونید بیلی روین بهیلی روین آزاد میشوند که بعد بصورت بیلی روینات کلسیم در کیسه صفرا رسوب می‌کند.

در بیماریهای همو لیتیک که سنگهای صفو اوی حاوی بیلی روین بسیار شایع است، کلسترول بمقدار معمولی در صفرا وجوددارد و ترسیم فازدیاگرام این صفراء آنها را در حدود فاز میسلی نشان می‌دهد. از آنچه گذشت میتوان نتیجه گرفت که در نتیجه تحقیقات جدید نقش اصلی سنگ زائی به کبد داده شده است. ظاهراً تشکیل سنگهای صفو اوی در سه مرحله انجام می‌گیرد. اول ترشح صفراء سنگ زا بوسیله کبد که از کلسترول اشباع یافوق اشباع شده است. دوم رسوب بلورهای کلسترول در صفرا. سوم - جمع شدن این بلورها بدور هسته ای از مواد مخاطی یا بیلی روینات کلسیم که سبب بزرگ شدن سنگ می‌شود. رسوب متعاقب لایه‌های کلسترول حجم سنگ را بیشتر خواهد کرد. هر چند تحقیقات دانشمندان در ابتدا اختلاف بین صفراءهای بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفو اوی از صفراءهای افراد فاقد این سنگها از روی ترسیم آن‌ها بر روی فاز دیاگرام بصورت قاطع نشان میداد، تحقیقات یکی دو سال اخیر ثابت کرده است که چنین تمايز قاطع بین این دو گروه وجود ندارد. مثلاً در یکی از این مطالعات، صفراء حاصل از بیماران مبتلا به سنگهای صفو اوی بالا فراد معمولی مقایسه شده بود (۱۱). نتیجه آن بود که در بیماری از افراد مبتلا به سنگ‌های کیسه صفو اوی ترسیم صفرا بر روی فاز دیاگرام، این صفراء را در داخل خط میسلی نشان میداد و در برخی از افراد معمولی، صفراء خارج از این خط قرار داشت. اندازه گیری ترشح روزانه و ساعت بسامت صفرا در بیماران مبتلا به سنگهای معجارتی صفو اوی افراد بدون سنگ نشان میدهد که از نظر مقدار نسبی کلسترول، املاح صفو اوی و فسفولیپیدها تفاوت فاصلی بین این دو گروه وجود ندارد (۱۲). از طرف دیگر در حالت ناشتا مقدار املاح صفو اوی که از طریق جذب روده به کبد می‌رسد تقلیل می‌یابد. در نتیجه ترشح کبدی فسفولیپیدها بطور محسوسی نسبت به کلسترول کمتر می‌شود و صفراء خاصیت سنگ زائی پیدا می‌کند.

چنین سلسله مراتبی هم در افراد معمولی و هم در بیماران مبتلا به سنگ معجارتی صفو اوی آتفاق می‌افتد و بنابراین صفرا در همه افراد در حالت ناشتا خاصیت سنگ زائی پیدا می‌کند (۱۲). بدین ترتیب تحقیقات درباره مکانیسم سنگ زائی در حال حاضر پس از متهم کردن کبد بعنوان عامل اصلی سنگ زائی به عنوان اصلی غربی نوع تغذیه روی آورده است. از طرف دیگر تشخیص سنگ زا بودن صفرا که در مرحله اول چنین آسان بنظر می‌رسید با توسعه تحقیقات در این مورد خیلی مشکل‌تر و پیچیده‌تر شده است. شاید بجای خطی که بر روی فاز دیاگرام، فاز میسلی را از فاز غیر میسلی

صفو اوی مشخص نیست. مطالعات اخیر نشان داده است، غذاهای بکه برای پائین آوردن کلسترول خون بکار می‌روند و از چربیهای اشباع نشده و یا استرولهای گیاهی سرشارند میتوانند سنگ در انسان ایجاد کنند (۱۰).

عوامل موجود در کیسه صفرا که به سنتگز اشدن صفرا کمک می‌کنند (۳): هر چند وجود کیسه صفرا برای تشکیل سنگهای صفو اوی مطلقاً لازم نیست معهداً اکثر سنگ‌ها در کیسه صفرا تشکیل می‌گردند. بنابراین اختلالات کار و ساختمان کیسه صفرا میتوانند در ایجاد سنگهای صفو اوی مؤثر باشد. در شرایط معمولی قسمت اعظم پول املاح صفو اوی در کیسه صفرا امتحن کرده است. اگر خالی شدن کیسه صفرا بکنند انجام گیرد این امر میتواند به یک نوع تقلیل فعالیت پول (PooI) املاح صفو اوی منجر شود. تخلیه کیسه صفرا ادر دوران حاملگی در فاز پرورشی قاعدگی، بعداز قطع عصب پنومو گاستریک و در خواب، بکنند انجام می‌گیرد. مضاراً توقف بیش از حد سنگهای کوچک در کیسه صفرا میتواند با رسوب متعاقب لایه‌های کلسترول به بزرگ شدن حجم این سنگها کمک کند. تشکیل هسته مرکزی سنگهای صفو اوی و رسوب بلورهای کلسترول از میسل‌های مختلط فاپایدار در صفراءهای سنگ زا ظاهرآ در کیسه صفرا انجام می‌گیرد. چگونگی دقیق این امر در حال حاضر مشخص نیست. لیپوسوم‌ها، سلوهای مخاطی جدا شده و یا مواد مخاطی (مو کوپروتین‌های) مترشحه از طرف معجارتی صفو اوی میتوانند در تشکیل هسته مرکزی سنگها نقش اصلی را بازی کنند. چنانکه میدانیم در مرکز سنگهای صفو اوی معمولاً مقداری مواد مخاطی دیده می‌شود. این مواد با افزایش چسبندگی صفرا سبب توقف بلورهای کلسترول در کیسه صفرا می‌شوند. بعلاوه با چسبیده شدن املاح صفو اوی به این مواد غلظات نسبی املاح صفو اوی در کیسه صفرا میتواند تقلیل پیدا کند و شرایط اشباع شدن کلسترول در صفرا فراهم آید.

نقش عفو نت که در سابقه در تشکیل سنگهای صفو اوی با اهمیت فراوان تلقی می‌شود کاملاً روشن نیست. بعضی میکروب‌ها ممکن است با ترشح آزمیم مخصوص بنام فسفولیپاز - آ، موجب هیدرولیز فسفولیپیدها به اسیدها چرب ولیزولیپین شوند. جذب اسیدهای چرب از طرف مخاط کیسه صفرا میتواند سبب اختلال در تعادل میسل‌های صفو اوی وبالنتیجه رسوب کلسترول گردد. معهداً بنظر نمی‌رسد که این مکانیسم در تشکیل سنگ‌های کلسترولی شایع در کشورهای غربی تأثیری اساسی داشته باشد. در مورد سنگ‌های یا بیلی روینات کلسیم که در رژاپنی‌ها تا قبل از مصر غذاهای نوع غربی شایع بود عفونت معجارتی صفو اوی بوسیله اشیای شیاکولی (Escherichia coli) عامل مؤثری برای تشکیل سنگها است. این میکروب‌ها با ترشح آنزیمی بنام بتا-گلوکورونیداز (B-Glucuronidase) سبب هیدرولیز-

بالا رفتن موقع فسفاتاز قلبی ای سرم و یاترانس آمینازها مشاهده شد. بافت برداری کبد هیچ ضایعه مشخصی را نشان نداد. خلاصه اینکه در این بیماران استعمال این دارو باعوقب و ناراحتی های مهمی همراه نبود. مطالعات بعدی که بوسیله همین گروه و محققین دیگر انجام گرفت از یک طرف مؤثر بودن اسید کنودئو کسی کولیک در درمان سنگهای کلسترولی کیسه صفراء و از طرف دیگر بی خطر بودن آنرا تأیید کرد (۱۵ و ۱۶). تحقیقاتیکه فعلا در حال انجام است هیچ گونه دلیلی که باعث قطع استعمال این دارو شود بست نداده است. یکی از اختلالاتی که ممکن است با استعمال این دارو پیدا شود زیاد شدن Pool کلسترول و تابع حاصله از این امر می باشد. دیگر اینکه اسید کنودئو کسی کولیک در روده بزرگ تبدیل باسید صفر اوی دیگری بنام (Lithocholic Acid) اسید لیتو کولیک می شود که در حیوانات میتواند ایجاد ضایعات کبدی کند (۱).

با استعمال اسید کنودئو کسی کولیک pool این اسید صفر اوی و pool کلی اسیدهای صفر اوی صفر اکه قبل از درمان کوچکتر از معمول بوده است بطورقابل ملاحظه ای افزایش می یابد و رابطه غلط است املاح صفر اوی باضافة فسفولیپیدها به غلطات کلسترول بالا می رسد. این تغییر باعث حل شدن پیشتر کلسترول در صفراء شده بتدریج حجم سنگها را کم می کند و بعضی سنگها کاملا ناپدید می شوند.

از آنچه گذشت میتوان تتبیجه گرفت که انطباق و بکار بردن تحقیقات علمی درمورد چنین بیماریهایی میتواند نتایج درخشانی بیار آورد. در زمان حاضر، اسید کنودئو کسی کولیک فقط بطور تجربی در مراکز محدودی مورد استفاده قرار گرفته است و هنوز بصورت داروئی قابل استفاده از طرف جامعه پزشکی بیازار نیامده است. مسائلی که درمورد استعمال این دارو در درمان سنگهای صفر اوی مطرح میباشند عبارتند از: ۱- مواد استعمال دارو - ۲- حداقل مقدار مؤثر دارو - ۳- طول مدت درمان - ۴- عوارض و اثرات جانبی استعمال آن و بالاخره چگونگی و کیفیت بی گیری بیمارانی که پس از استعمال این دارو سنگهای صفر اوی خود را از دست میدهند. در گزارش های منتشر شده دارو فقط به افرادی داده شده است که در پرتو نگاری دارای کیسه صفرای فعال و دارای سنگهای غیر حاچ (Radiolucent) بوده و بنابراین احتمالاً کلسترولی میباشند. مقادیر مؤثر دارو بین ۰/۵ - ۰/۰ کرم و ۲ کرم در روز بوده است. فقدان عوارض و اثرات جانبی مهم کردار امور تأیید قرار گرفته است. معنداً روشن شدن همه این نکات احتیاج به زمان و احتمالاً کشف ماده یا مواد جدیدی خواهد داشت. با این همه میتوان گفت که بالاخره درمان داروئی مؤثر و قاطع لائق نوعی از سنگهای صفر اوی صورت تحقق بخود پذیرفته است.

جدا میکند یک «ناحیه ناپایداری» وجود دارد که صفراء وقni در آن قرار میگیرد خاصیت سنگ زائی پیدا کرده سنگهای کلسترولی ایجاد می کند (۱۱). به حال باید اضافه کرد یکی از نتایج عملی این مطالعات بازشنوند راه برای درمان داروئی سنگهای کلسترولی صفراء و تحقیق بخشیدن به این آرزوی درمانی دور و دراز بود.

درمان داروئی سنگهای صفر اوی: بر مبنای تحقیقات فوق الذکر هدف درمان داروئی سنگهای صفر اوی: زیاد کردن قابلیت انجال کلسترول در صفراء های سنگ ذا می باشد. این امر یا بوسیله کم کردن غلطات نسبی کلسترول و یا افزودن غلطات نسبی املاح صفر اوی و فسفولیپیدها در صفراء امکان پذیر میگردد تارا بطله غلطات کلسترول به غلطات املاح صفر اوی باضافة فسفولیپیدها درجهت انجال بیشتر و یا غیر اشباع شدن کلسترول در صفراء تغییر کند. استعمال موادی که بدون دخالت املاح صفر اوی و فسفولیپیدها قابلیت حل شدن کلسترول در صفراء را زیاد کنند نیز میتواند هدف دیگری از این نوع درمان باشد.

بادر تقریب اینچه که از تقلیل pool املاح صفر اوی در بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفراء گفته شدیکی از طریق رسیدن با این هدف عبارت از بالابردن pool املاح صفر اوی در این بیماران بوسیله دادن املاح صفر اوی بود. استعمال یکی از املاح صفر اوی طبیعی یعنی اسید کولیک (Cholic Acid) در این بیماران با وجود بالابردن pool املاح صفر اوی هیچ گونه تغییری در رابطه غلطات کلسترول به غلطات املاح صفر اوی باضافة فسفولیپیدها درجهت انجال بیشتر کلسترول ایجاد نکرد (۱۳). از طرف دیگر استعمال یکی از دیگر از املاح صفر اوی بنام اسید کنودئو کسی کولیک (Chenodeox ycholic Acid) نتایج قابل ملاحظه ای بیار آورد. این ماده شیمیائی که معمولاً بوسیله کبد انسان ترشح می شود، یکی از املاح صفر اوی اولیه است که از راه دهان به بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفراء داده شد. pool املاح صفر اوی در این بیماران افزایش پیدا کرد و رابطه غلطات کلسترول به غلطات املاح صفر اوی باضافة فسفولیپیدها صفراء درجهت حل شدن پیشتر کلسترول تغییر یافت. یکی از اولین گزارش های موقوفیت استعمال این دارو در سال ۱۹۷۲ از کلینیک مایو درموده هفت بیمار مبتلا به سنگ صفراء بود که مقدار ۷۵٪ تا ۴۵٪ گرم از این دارو در روز برای ۶ تا ۲۲ ماه به آنان داده شد (۱۴). در چهار تن سنگ های کیسه صفراء یا بکلی ازین رفت و یا اندازه شان بیمار تقلیل پیدا کرد. در سه مورد تغییر فاحشی در اندازه سنگها ملاحظه نشد. عوارض مهمی در ضمن استعمال این دارو در افراد فوق الذکر دیده نشد. در نتیجه مصرف مقدار زیاد دارو گاهی اسهال باعث ناراحتی بیماران بود که با تقلیل مقدار دارو بر طرف شد. کلسترول خون در هیچ یک از این بیماران بالا نرفت. در بعضی

REFERENCES :

- 1- Isselbacher, K J: A medical treatment for gallstone. N. Engl. J. Med 286: 40-42, 1972.
- 2- Sutor, DJ, Wooley, SE: The nature and incidence of gallstones containing calcium. Gut 14: 215-220, 1973.
- 3- Bouchier, IAD: Gallstone formation. Lancet 1: 711-715, 1971.
- 4- Carey, MC, Small, DM: The characteristics of mixed micellar solution with particular reference to bile. Amer. J. Med. 49: 590-608, 1970.
- 5- Admirand, WH, Small, DM: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J. Clin. Invest. 47: 1043-1052, 1968.
- 6- Vlahcevic ZR, Bell CC Jr., Buhac I, et al: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. Gastroenterology 59: 165-173, 1968.
- 7- Low_Beer, TS, Pomare, EW: Regulation of bile salt pool size in man. Brit. Med. J 1: 338-340, 1973.
- 8- Heaton, KW, Read, AE: Gallstones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism. Br. Med. J. 2: 494-496, 1969.
- 9- Bouchier, IAD: Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver. Gut. 10: 705-710, 1969.
- 10- Sturdevant, RAL, Pearce, ML, Dayton, S.: Increased gallstone prevalence in men on serum-cholesterol-lowering diets. N. Engl. J. Med 288: 24-26, 1973.
- 11- Heller, F, Bouchier, IAD: Cholesterol and bile salt studies on the bile of patients with cholesterol gallstones. Gut 14: 83-88, 1973.
- 12- Northfield, TC, Hofman, AF: Biliary lipid secretion in gallstone patients. Lancet 1: 147-148, 1973.
- 13- Thistle, JL, Schoenfield, LJ,: Induced alterations in composition of bile of persons having cholelithiasis. Gastroenterology 61: 488-496, 1971.
- 14- Danzinger, RG, Hofmann, AF, Schoenfield, LJ, et al.: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxy-cholic acid. N. Engl. J. Med 286: 1-8, 1972.
- 15- Thistle, J.L, Hofman, A.F : Efficacy and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones. N. Engl. J. Med 289: 655-659, 1973.
- 16- Bell, G.D, Whitney, B, Dowling, R. H. : Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid Lancet 2: 1213-1216, 1972.