

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة للتعليم العالي و البحث العلمي

Centre Universitaire Abdelhak Ben Hamouda Jijel

المركز الجامعي عبد الحق بن حمودة جيجل

Institut Sciences De la Nature

معهد علوم الطبيعة

مذكرة

لدبل شهادة الدراسات العليا
(D.E.S)في البيولوجيا الجزيئية والخلوية
تخصص تخمير حيوية

الموضوع

حصى المرارة

أسبابها - أعراضها - علاجها

من إعداد الطالبين:

الصيد ليندة

لطرش ياقوتة

لجنة المناقشة:

- معياش بوعلام: رئيسا

- بوناموس عز الدين: عضوا

- حنديس محمد الصالح: مشرفا

N° D'ordre:.....

دفعة-2001

النشكرات

نشكر الله عز وجل الذي أمدنا بالقوة و العزيمة لإكمال هذا العمل
المناضع.

و نوجهه بجزيل شكرنا و امتناننا إلى أسناننا المشرف
حنديس محمد الصادق على المساعدة و التوجيه الذي قدمها لنا .
إلى كل الأساتذة الذين أشرفوا على تكويننا طيلة مشوارنا الدراسي
دون أن ننسى عمال المخبر بمسشفى فرجيوة و ميلتة و كذلك عمال مخبر
محمد الصديق بن يحيى بجيجل على العون و كل من قدم لنا المساعدة
من قريب أو بعيد ماديا أو معنويا .

ليندة

ياقوتة

المحتويات

1..... مُتَكَمِّمًا

الفصل الأول

- 2..... I. لحة تشريحية و فيزيولوجية للمرارة
- 2..... 1.I. لحة تشريحية
- 2..... 2.I. الإفراز الصفراوي
- 4..... 1.2.I. مكونات الصفراء
- 6..... 3.I. وظيفة الحويصلة الصفراوية
- 6..... 1.3.I. الامتصاص
- 7..... 2.3.I. التخزين
- 7..... 3.3.I. الحركة و الإفراز
- 7..... 4.I. دور الأملاح الصفراوية

الفصل الثاني

- 9..... II. عوامل الخطر
- 9..... 1.II. السن
- 9..... 2.II. الجنس
- 9..... 3.II. البدانة
- 9..... 4.II. النظام الغذائي
- 10..... 5.II. الحمل
- 11..... 6.II. الأمراض
- 11..... 7.II. البكتريا

الفصل الثالث

- III. أنواع الحصيات الصفراوية و مراحل تشكلها 12
- III.1. أنواع الحصيات الصفراوية 12
- III.1.1. حصيات الكولسترولية 12
- III.2.1. الحصيات الصبغية 12
- III.3.1. الحصيات الصبغية المكلسة 13
- III.2. مراحل تشكل الحصيات الصفراوية 14
- III.1.2. المرحلة الكيميائية 14
- III.2.2. المرحلة الفيزيائية 17
- III.1.2.2. تبلور الكولسترول 17
- III.2.2.2. تبلور البلورين الحر و البلورينات الكالسيوم 19
- III.3.2. مرحلة النمو النهائية 19
- III.4.2. المرحلة العرضية 19

الفصل الرابع

- IV. التغيرات الميثابوليزمية و آلية تشكيل الحصى 21
- IV.1. التغيرات الأيضية المرفوقة بتشكيل حصى الكولسترول 21
- IV.1.1. عدم ذوبان الكولسترول الصفراوي 21
- IV.2.1. ارتفاع الإفراز الصفراوي للكولسترول 22
- IV.2. التغيرات الميثابوليزمية المرفوقة بتشكيل الحصى الصبغية 25
- IV.1.2. فرط تحلل الدم 25
- IV.2.2. تأثير البكتيريا و الطفيليات 25

الفصل الخامس

- V. أعراض و مضاعفات الحصوة الصبغية 26
- V.1. انسداد القناة الصفراوية 26
- V.1.1. المغص الكبدي 26

26.....	2.1.V. التهاب المراري الحاد
27.....	1.2.1.V. التهاب المراري الحاد الغير حصوي
27.....	3.1.V. مضاعفات التهاب المراري الحاد
27.....	1.3.1.V. التهاب المراري المزمن
27.....	2.3.1.V. الانسداد المعوي الصفراوي
28.....	2.V. التهاب القنوات الصفراوية
28.....	1.2.V. التهاب الحاد الغير مقيح
28.....	2.2.V. التهاب الحاد المقيح
28.....	3.2.V. التهاب الصفراوي اليرقاني
28.....	4.2.V. التهاب البنكرياسي الحاد

الفصل السادس

30.....	VI. تشخيص و معالجة حصى المرارة.
30.....	1.VI. تشخيص حصى المرارة و طرق علاجها
30.....	1.1.VI. تصوير ارتدادي الصدى المقطعي
30.....	2.1.VI. التصوير المراري الفموي
30.....	3.1.VI. تقنية تصوير القنوات الصفراوية عبر الوريد
30.....	4.1.VI. التصوير الارتدادي الداخلي للقنوات الصفراوية
31.....	5.1.VI. تصوير القنوات الصفراوية خلال كبدية
31.....	2.VI. معالجة مرض التحصي الصفراوي
31.....	1.2.VI. المعالجة بالجراحة
31.....	2.2.VI. المعالجة بالأدوية

الجزء العملي

36.....	1.VII. الطرق و الوسائل
36.....	1.1.VII. الوسائل
36.....	1.1.1.VII. الوسائل البيولوجية.

36.....	2.1.1.VII. الوسائل المستعملة و مواد التفاعل
37.....	2.1.VII. الطرق
37.....	1.2.1.VII. معايرة الكولسترول الصفراوي
39.....	النتائج
42.....	المناقشة
44.....	الخاتمة

المراجع

مُقَدِّمَةٌ

يعتبر مرض الحصوة الصفراوية (المرارية) في وقتنا الحاضر واسع الانتشار في المجتمع الجزائري ويمس الشريحة العاملة في المجتمع مما يكلف الدولة خسائر مادية معتبرة.

و يوجد من هذا المرض ثلاثة أنواع مختلفة هي: [28]

حصوة مرارية كولسترولية Calculs cholestrolique

حصوة صباغية سوداء Calculs pigmentaires noirs

حصوة صباغية رمادية Calculs pigmentaires bruns

إن الأسباب المرضية تعتبر نوعا ما معروفة لكن الظروف البيوكيميائية لتكوين نواة الحصوة

المرارية ما زالت غير واضحة نظرا لكون المرض بطيء و صامت و متعدد العوامل المرضية. [5]

و من أجل معرفة الأسباب البيوكيميائية و عوامل الخطر التي تهيئ الظروف الملائمة لبداية آليّة

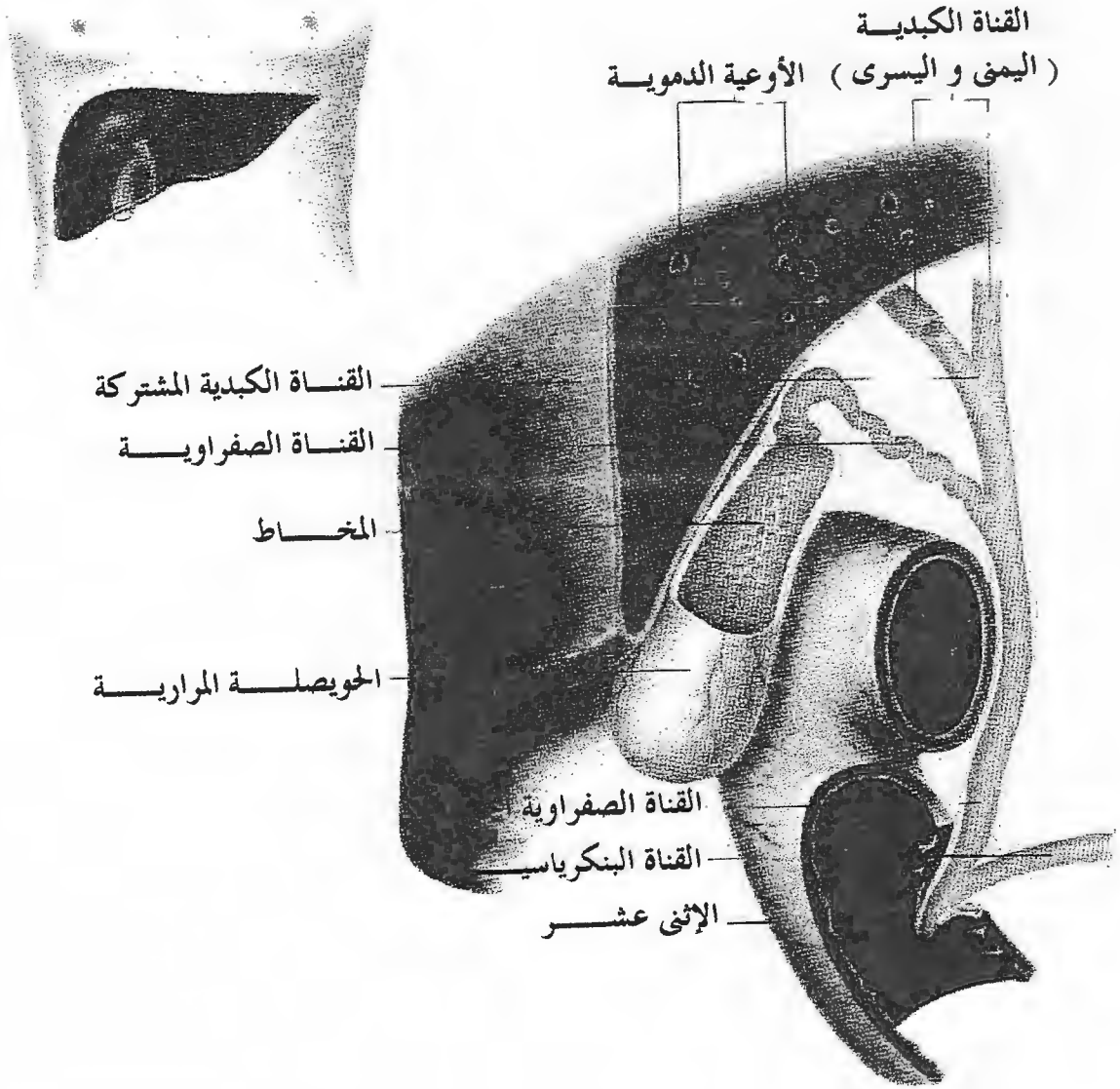
تكوين الحصوة المرارية قسّمنا هذه الدراسة إلى مجموعتين :

المحور الأول كان عبارة عن استمارة معلومات خاصة بالمرضى تشتمل على الجنس، العمر.

و المحور الثاني كان عبارة عن دراسة بيوكيميائية للسائل الصفراوي الحويصلي و تتمثل في

الكولسترول.

الفصل الأول



الشكل (01) : وضعية تشريحية للحويصلة المرارية. [14]

1.2.1. مكونات الصفراء :

الصفراء عبارة عن سائل كثيف اللون ذو طعم مر أصفر يميل إلى الاخضرار تتركب في الكبد و تخزن في الحويصلة و تحرر في الأمعاء كرد فعل لوجود غذاء و هي المسؤولة عن هضم الدهون.[14]، تحتوي الصفراء على ما يقارب 1 غ/ل من Stérole ، 3 غ/ل من الفوسفوليبيدات و 10 غ/ل من الأملاح الصفراوية، و في حالة تركيزها تكون محتوية على 4 غ/ل من Stérole ، 15 غ/ل من الفوسفوليبيدات و 50 غ/ل من الأملاح الصفراوية فتخرج إلى الإثني عشر و تتوقف عن الخروج بعد أن تنبه هرمونيا و عصيبا.[21]، [10]

تشكل الكبد في اليوم حوالي 1ل من الصفراء و التي تتشكل من حوالي 80% من الماء و المواد الكيميائية، الأملاح الصفراوية، الأملاح المعدنية، الكولسترول و الأصبغة الصفراوية و هي المميّزة للون الصفراء.[23]

الجدول رقم (01) : محتوى الصفراء من الماء و المواد العضوية و الغير عضوية.[21]

المكونات	الصفراء الكبدية (النسبة %)	الصفراء الحويصلية (النسبة %)
الماء	97	89
المواد الصلبة	3	11
الأملاح الصفراوية	0,2	6
البلروبين	0,07 – 0,02	2,5
كولسترول	0,16 – 0,06	0,4 – 0,2
الفوسفوليبيدات	0,04	0,4 – 0,1
الدهون الطبيعية	0,12	1,2 – 0,3
الأملاح الغير عضوية	1	0,8

الجدول رقم (02) : محتوى الصفراء من الإلكتروليئات. [13]

الصفراء الحويصلية ميلي ميكرون/ل	الصفراء الكبدية ميلي ميكرون/ل	المكونات
340 – 220	174	Na^+
10 – 6	6,6	K^+
10 – 1	107 – 55	Cl^-
17 – 0	65 – 34	HCO_3^-
340 – 290	42 – 28	الأملاح الصفراوية
32 – 25	6	Ca^{++}
	0,5	Mg^{++}

الكولسترول :

الكولسترول هو مركب متعدد الحلقات ذو وظيفة كحولية غير قابل للذوبان في الماء وقابل للذوبان في المركبات العضوية، يتكون من أربع حلقات و 27 ذرة كربون. [20]، و يتواجد الكولسترول حرا أو مؤسترا و ينقل من عضو إلى آخر بواسطة الجزيئات الليبوبروتينية chylomicrons, HDL, LDL. [26]

الإلكتروليئات :

توجد الإلكتروليئات $Na^+, K^+, Ca^{+2}, Mg^{+2}$ في الصفراء الكبدية بتركيز ثابت يختلف عن ما هو عليه في البلازما، و على عكس من ذلك فإن Cl^- و CO_3^{2-} يمكن أن يتغير، و يتحقق التوازن الكهربائي بين الأيونات و الكاثيونات عن طريق الأحماض الصفراوية التي تكون كميا أيونات هامة جدا. [2]

البروتينات :

تقدر بـ 1 غ/ل و تقسم إلى قسمين و ذلك حسب أصلها، بلازمي أو غير بلازمي إذ تحتوي الصفراء على كل بروتينات البلازما، زيادة على ذلك فإنها تحوي بروتينات كثيرة ذات أوزان جزيئية صغيرة، كما تحتوي على ستة بروتينات غير بلازمية إثنان منها يكونان مميزين للصفراء و هما α_1 Biliprotaine و Biliprealbu min e و من بين الغليكوبروتينات التي تحويها

الصفراء الـ IgA و تكون على شكل أحادي أو ثنائي الجزئيات و يكون تركيزها أكبر من التركيز البلازمي، و حوالي 50% منها يأتي من الكبد. [2]

الدهون الفوسفورية : و تمثل الدهون الفوسفورية حوالي 20% من الدهون الصفراوية 96% منها لستين. [2]

الأصباغ الصفراوية : و التي يقتصر دورها على إعطاء اللون الأصفر الذهبي للصفراء و الصباغ الرئيسي هو البلرويين Bilirubine. [2]

I.3. وظيفة الحويصلة الصفراوية :

الصفراء عبارة عن محلول معقد يتكون من الماء و المحاليل غير العضوية و محاليل عضوية، هذه المحاليل الغير عضوية هي أساسا الإلكتروليتات.

و المحاليل العضوية عبارة عن أحماض صفراوية، الكولسترول، الفوسفوليبيدات و البلرويين و تحتوي كذلك على كمية قليلة من البروتينات في شكل إنزيمات مثل Phosphatase alkaline transaminase، و تمثل وظيفتها في الإفراز النشط للأحماض الصفراوية في القنيات الكبدية و كذلك النقل النشط للصوديوم. [24]

I.1.3.I. الامتصاص :

امتصاص الهيدرو إلكتروليتات يمثل النشاط الأهم للحويصلة على الصفراء و مخاط الحويصلة له بنية مرتبطة بنقل الماء و الالكتروليتات، و قد درس ميكانيزم الامتصاص من طرف العالم DIAMOND على الحويصلة "الحوت" و النتائج التي تحصل عليها أكدت على الأرناب و الإنسان. [13]

❖ الانتشار الغير فعال :

يأخذ الانتشار الغير فعال نفس اتجاه التدرج في التركيز و نجده عند كلورير الصوديوم حيث أنه إذا أحيطت الحويصلة بمحلول Ringer ثم ملئت بمحلول مشابه التركيز من المانثول، فإن الكلور و الصوديوم ينتشران سلبيا باتجاه المحلول حتى يصبح تركيز كلورير الصوديوم في المانثول تقريبا 15 - 20 ميلي مكافئ/لتر (15 - 20 ميلي مول/لتر) و في هذا يتمثل الانتشار الغير فعال. [13]

❖ التبادل الأيوني : و نستطيع تمييزه باستعمال النظائر و التي تتوضع من جهة إلى أخرى من

المخاط إضافة إلى أنه هناك تبادل أيوني ثابت لا يرافق بنقل أيوني حقيقي. [13]

نقل الماء :

ينقل الماء خلال الامتصاص وفق التدرج الأسموزي و هذا يثبت بأن التصفية تكون مستقلة عن فوارق الضغط حيث أن حوالي 80 – 90% من الماء الذي تحويه الحويصلة يمتص من قبل المخاطية. [13]

امتصاص العناصر العضوية :

امتصاص الليستين Lécithine و الكولسترول قد يكون مهملا (Ban, Rigel نتائج شخصية) و على عكس ما يظهر فإن كمية قليلة من الأملاح الصفراوية يمكن إعادة امتصاصها من 4 – 7%. الحويصلة الصباغية يكون فيها الامتصاص بكمية كبيرة و يكون مشابه للامتصاص البلرويين الحر من طرف الأمعاء. [13]

2.3.I. التخزين : تفرز الصفراء بصورة مستمرة من الخلايا الكبدية كما تفرز من القنوات الصفراوية بصورة متقطعة، و خلال مراحل إفرازها فإنها تخزن و تتركز في الحويصلة، و من الطبيعي أن تخزن الصفراء في الحويصلة حتى تطرح في الأنبوب الهضمي حيث أن القدرة على التخزين تكون تقريبا في مدة 12 ساعة من الإفراز الصفراوي. [2]

3.3.I. الحركة و الإفراز :

عند تناول وجبة غذائية تحتوي على الدهون فإن تدفق الصفراء يرتفع عن طريق تنبيه عصبي و يؤدي هذا التدفق إلى تقلص الحويصلة و التقلص بدوره يؤدي إلى استرخاء مصرة أودي و مرور الصفراء إلى العفج، و ينشط إفراز هرمون السكريتين secrétine الانسياب الصفراوي و يحرر من طرف الإثني عشر و يحفز إفراز الماء و البيكربونات بالإضافة إلى وجود هرمون cholecystokinin (CCK) و الذي يحرر أيضا من مخاط الإثني عشر و يحفز التقلص الحويصلي، أما الأملاح الصفراوية التي تدخل إلى الأمعاء الغليظة يعاد امتصاصها بنسبة 95% في المعي ثم تعود بواسطة الدوران إلى الكبد من أجل التخليق الجديد للصفراء. [7]

4.I. دور الأملاح الصفراوية :

للأملاح الصفراوية دورين على مستوى الأنبوب الهضمي :

أ. تخفض التوتر السطحي لجزيئات الدهون الغذائية، و تسمح للحركات المعوية بتفتيتها إلى جزيئات ذات أبعاد صغيرة جدا. و هذا النشاط يسمى بوظيفة الاستحلاب. [10]

ب. تساعد الأملاح الصفراوية على امتصاص الأحماض الدهنية و الغلسيريدات الأحادية و الكولسترول و دهون أخرى على مستوى الأنبوب الهضمي. و ترتبط هذه الوظيفة بتكوين مركبات صغيرة مع الأحماض الدهنية و الغلسيريدات الأحادية. و هذه المركبات شديدة الانحلال بفعل الشحنات الكهربائية للأملاح الصفراوية، حيث تنقل الدهون على هذا الشكل إلى المخاطية أين تمتص. [2]، كما أن للأملاح الصفراوية أدوار أخرى منها :

- ◀ تنشيط إنزيمات الليباز Lipases خاصة ذات المصدر البنكرياسي.
- ◀ تنشيط و تكوين الصفراء و سريانها، و تشكل الأحماض الصفراوية ذات المصدر الطبيعي و غير المرتبطة منبهات قوية لتشكيل الصفراء.
- ◀ تنبيه تخليق الغلسيريدات الثلاثية في الخلايا و المخاطية المعوية. [16]

الفصل الثاني

الغنية بالكولسترول تساهم في تشكيل الحصيات الكولسترولية بالرغم من عدم اعتبارها عامل خطر هام في تشكيلها. [2]

وقد بينت دراسات تشريحية ارتفاع نشوء الحصيات عند مجموعة من الرجال خاضعين لحمية غذائية غنية بالأحماض الدهنية غير المشبعة. وقد وصف هذا النمط من الحمية من أجل الوقاية من مرض تصلب الشرايين Athérosclérose ، وإعطاء حمية غنية بالألياف ينقص قليلا من تشبع الصفراء بالكولسترول عند المرضى، لذلك فإن النقص النسبي للألياف النباتية يعتبر كعامل خطر يمكن أن يطور المرض بالرغم من عدم البرهنة على ذلك. [2]

5.II. الحمل :

يعتقد حاليا بأن الحمل هو سبب إصابة النساء متعددات الولادة " MULTIPARUS " بالحصوة المرارية الكولسترولية، حيث تمت ملاحظة التغيرات واضحة في تركيب اللييدات الصفراوية عند المرأة الحامل وذلك بانخفاض تركيز الأملاح الصفراوية خلال الأشهر الستة الأخيرة من الحمل، كما لوحظ خلال هذه الفترة من الحمل زيادة في حجم الحويصلة الصفراوية مع بطئ سرعة تفريغها وذلك تحت تأثير البروجسترون الذي يؤثر على العضلات الملساء، وبالتالي فإن هذه التغيرات التي تحدث في تركيب اللييدات الصفراوية من جهة و في حركة و وظيفة الحويصلة الصفراوية من جهة أخرى يمكن أن تكون مسؤولة عن ارتفاع الإصابة بمرض الحصوة المرارية الكولسترولية عند النساء. إن إصابة الفتيات بالحصوة المرارية الكولسترولية بعد البلوغ رغم عدم الحمل إطلاقا يفسر ببطئ تفريغ الحويصلة المرارية خلال الفترة اللوتينية " lutealphase " من الدورة الشهرية الطبيعية.

كما أن الوجبة الغذائية تؤثر على التركيب الدهني للصفراء بطريقة تؤدي إلى الإصابة بالحصوة المرارية الكولسترولية وبالتالي فإن هذين العاملين أثناء الطور اللوتيني "lutealphase" من الدورة الشهرية قد يكون سببا مباشرا في حدوث الحصوة المرارية الكولسترولية عند الفتيات. [1]

إن الهرمونات الذكورية Androgènes تعتبر مواد وقائية تجاه مرضى الحصوة المرارية الكولسترولية، بينما إضافة الاستروجينات للرجال المصابين بسرطان البروستات يؤدي إلى زيادة إفراز الكولسترول الصفراوي و زيادة الإصابة بالحصوة المرارية الكولسترولية. [1]

6.II. الأمراض : ترتفع نسبة الإصابة بالتهصي خاصة عند المصابين بالأمراض المعوية و كذلك عند الأطفال المصابين بالعجز البنكرياسي و المصابين بالزجاج المخاطي " Mucoviscidose ". بالإضافة إلى عوامل أخرى منها الفتق الالتقائي Hernie hiatale ، الرتج المعصي Diverticule colique ، و فرط البروتينات الدهنية في الدم من النمط الوراثي IV و النمط Iib . كما يزداد ظهور التهصي بعد الاستئصال الجزئي Vagotomie للحويصلة الصفراوية. [27]

7.II. البكتيريا : يفسر تشكيل الحصيات الصبغية البنية بإمهاة البلروبين المرتبط تحت تأثير إنزيمات Glucuronidase (خصوصا إنزيم β . Glucuronidase) ذات الأصل البكتيري. كما اكتشفت الجراثيم في 50% من المرات المستأصلة جراحيا و في 20% من حصيات المرارة. و يعتقد أن هذه الجراثيم تشكل نواة تلك الحصيات أو أنها تترسب عليها. [2]

الفصل الثالث

و يوجد نوعان من الحصيات الصبغية :

السوداء : عبارة عن متعدد أملاح البلورين الحر، و تتكون نتيجة زيادة إطراح

الجزء الغير مذاب منه في الماء. [10]

البنية : و هي عبارة عن بلورينات الكالسيوم. [2]

III. الحصيات الصبغية المكلسة :

هذا النوع من الحصيات الصبغية يحوي الكالسيوم و مقارنة بالحصيات الكولسترولية

يكون التكلس شديدا في الحصيات الصبغية البنية. [18]

الجدول (03) : الأنواع الأساسية للحصيات الصفراوية. [28]

المميزات	الحصيات الكولسترولية	الحصيات الصبغية السوداء	الحصيات الصبغية البنية
اللون	أبيض، أصفر شاحب	سوداء	بنية
القوام	صلبة	عديمة الشكل	قالب أو صفيحة
الموضع	الحويصلة	الحويصلة	القناة الصفراوية
مكان تواجدها	في الدول الغربية	في الدول الشرقية	في الدول الشرقية
طبيعة الصفراء	معقمة	معقمة	معقمة
التركيب	الكولسترول	متعدد البلورين	بلورينات الكالسيوم
عوامل الخطر	السن، الجنس (مرأة، رجل) تعدد الولادات البدانة ارتفاع الليبوبروتينات الاستروجينات و موانع الحمل	السن، الجنس	العدوى الصفراوية
التغيرات المسببة للمرض	ارتفاع إفراز الصفراء للكولسترول انخفاض إفراز الصفراء للأحماض الصفراوية	ارتفاع إفراز الصفراء و ارتفاع التحليل المائي للبلورين الغير مؤسّر	التحليل المائي البكتيري و النسيجي للبلورين المؤسّر و الليزوليستين Lysolecithine

III.2. مراحل تشكيل الحصيات الصفراوية :

III.2.1. المرحلة الكيميائية :

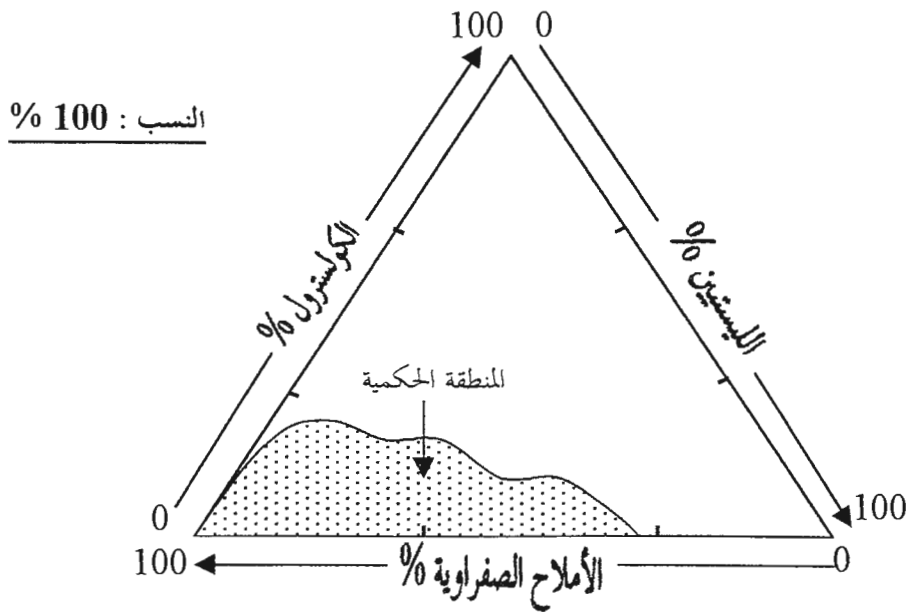
و هي مرحلة فوق التشبع الصفراوي. حيث أنه يعود تشكل الحصى إلى :
◀ انخفاض إفراز الأحماض الصفراوية، حيث ينخفض نشاط إنزيم cholest-7 α hydroxylase و هذا يؤدي إلى انخفاض نسبة الأحماض الصفراوية، و هي إحدى عوامل إذابة الكولسترول و بالتالي نقصانها يؤدي إلى تشكل الحصى. [27]
◀ ارتفاع إفراز الكولسترول في الحويصلة الصفراوية رغم عدم وجود الحصى و هذا يعود إلى تركيب الكولسترول في الكبد بوجود إنزيم 3hydroxy-3 methyl glutaryl-COA reductase (HMG COA reductase) المحدد في تركيب الكولسترول الكبدي. [27]
يمنع ترسب الكولسترول وجود ذرات حكيمة مختلطة من الأملاح الصفراوية و الفوسفوليبيدات و الكولسترول، و الحصيات لا تشكل إلا إذا كانت الصفراء فوق مشبعة بالكولسترول و قد بينت دراسات الباحثين SMALL ، BOURGES ، DERUICHIAN [27].
أن ذوبانية الكولسترول متعلقة بالفوسفوليبيدات و الأملاح الصفراوية و ذلك بعد عدة تجارب أجريت على محلول مائي متكون من المواد الثلاثة بتركيز متساوية لمثلتها في الصفراء الحويصلية و توصلوا إلى وضع رسم تخطيطي مثلثي. [13] استطاعوا من خلاله معرفة نسب الكولسترول و الفوسفوليبيدات و الأملاح الصفراوية و نميز كمية الكولسترول المتبلور الذي يتسبب في تكوين الحصيات. [29]. الشكل (02)
و كذلك الإفرازات الغير عادية للصفراء الكبدية متسببة في تشكل الحصى و وضع ميكانيزمين لتفسيرها:

1. بدراسة الإفرازات الصفراوية للدهون عند الحيوان و الإنسان تبين أن التوزيع الصفراوي لليسيتين و الكولسترول يتعلق بالتوزيع الصفراوي للأملاح الصفراوية.

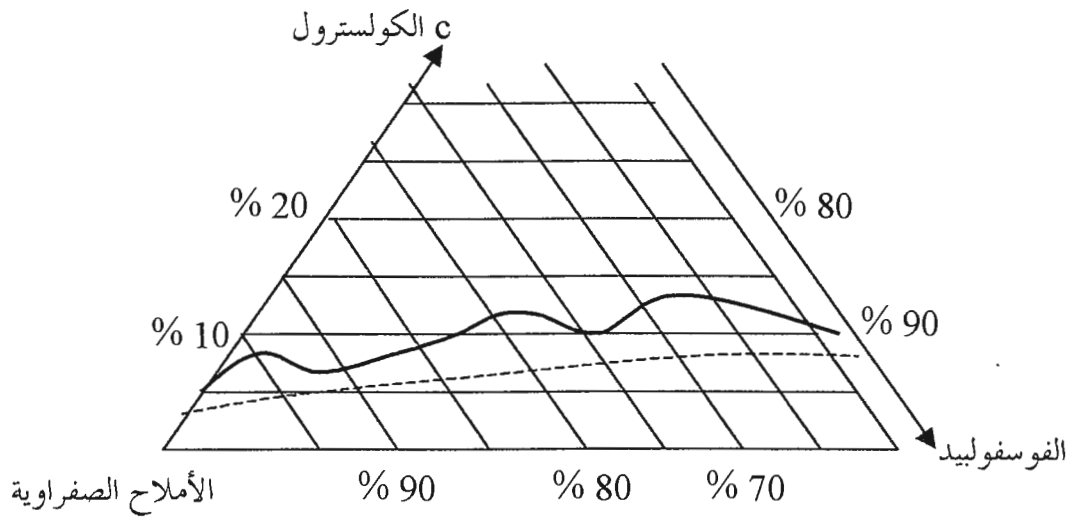
و الشكل (02) يمثل العلاقة بين الكولسترول و الأملاح الصفراوية يكون

Hyperbolique. [13]

2. بعد عدة تجارب وجد أن سبب الزيادة في نسبة الكولسترول ترجع إلى النظام الغذائي المرتفع الحريرات، البدانة، عوامل وراثية، موانع الحمل، الاستروجينات و هي تعمل على فوق تشبع الصفراء بالكولسترول. [13]



الشكل (02) : ذوبانية الكولسترول في وجود الأملاح الصفراوية و الليستين. [29]. (1999)



الشكل (03) : يبين نهاية المنطقة الدراتية و تشبع الصفراء. [13]. (1972)

III.2.2. المرحلة الفيزيائية :

هذه المرحلة تتميز بتجمع جزيئات الكولسترول لتشكيل حصيات ميكروسكوبية و قد يكون تركيب هذه الحصيات متجانس أو غير متجانس. [27]

III.2.2.1. تبلور الكولسترول :

يعتبر تبلور الكولسترول من الخصائص المرضية للصفراء الحويصلية. و على العموم لا توجد علاقة بين تكوين بلورات الكولسترول و درجة فوق التشبع للصفراء، فبعض الأشخاص يلاحظ لديهم فوق التشبع بشكل كبير، غير أنه لا يحدث تبلور للكولسترول و لكن عند البعض الآخر تكون لديهم بلورات بالرغم من أن تركيب الصفراء يكون قريبا من التركيب الطبيعي. [28] و قد لوحظ في خليط مركب للصفراء فوق مشبعة و صفراء عادية للإنسان بواسطة ميكروسكوب عالي التكبير أن البلورات الكولسترولية تنشأ من تراكم حويصلات وحيدة الصفائح للدهون الفوسفورية المشبعة بالكولسترول و انشطارها إلى تراكيب متعددة الحويصلات أو متعددة الصفائح ذات أبعاد كبيرة تقارب 5000 إلى 20000 A°. في الصفراء العادية الحويصلات وحيدة الصفائح تبقى مستقرة بصفة مستمرة و ظاهرة التبلور يمكن أن تفسر بطريقتين :

1. عند الأشخاص العاديين يتواجد في الصفراء الحويصلية عامل أو عوامل مثبطة للتبلور (عوامل ضد التبلور Antinucleints). [28]
 2. عند الأشخاص المصابين بالتحصي يوجد عامل أو عوامل محفزة للتبلور (عوامل مساعدة للتبلور) و لا توجد عند الأشخاص العاديين.
- أ. متطلبات التبلور :

عند الأشخاص العاديين الصفراء الحويصلية تحتوي على جزء أو أجزاء بروتينية و التي تعطل أو توقف تبلور الكولسترول و لا يتعلق الأمر بالألبومين Albumine و إنما يتعلق بـ Apolipoprotéines (A1, A2)، و مخبريا وجد أن هذه المواد تطيل زمن التبلور في صفراء اصطناعية. [30]

ب. عوامل التبلور : بينت دراسات عديدة أن عوامل التبلور توصف كآآتي :

1) يجب أن يتواجد عامل التبلور في الصفراء الحويصلية للأشخاص الحصىين و يكون غائبا في الصفراء الطبيعية. [30]

2) العزل المؤقت لهذا العامل خارج الصفراء الغير طبيعية يطيل زمن التبلور.

3) إضافته إلى صفراء طبيعية يسرع زمن التبلور. و بتطبيق هذه النظريات وجد أن كل من البروبين الكلي غير المرتبط و الكالسيوم الكلي الغير المتأين و مختلف أملاح الكالسيوم Zn ، Ag ، Al ، Mg ، Fe ، Cu و E. coli ليست عوامل مبلورة نهائية. [28]

❖ دور البروتينات :

بعد قياس تراكيز البروتينات الكلية وجد أنها لا تكون مختلفة بين الصفراء الحويصلية للمصابين بحصى صفراوية كولسترولية أو صباغية و مثلتها عند الأشخاص الطبيعيين.

و يتعلق الأمر هنا بتحت وحدات جزئية مثل بروتينات ذات وزن جزيئي صغير و الحساسة للحرارة أو للجليكوبروتينات المخاطية. هذه الأخيرة درست كثيرا عند الحيوان و الإنسان و قد عرف منذ زمن طويل بأن بلورات و حصيات الكولسترول لوحظ وجودها في الطبقة المخاطية تغطي المخاط الحويصلي للمصابين بالحصى، و قد تم عزل بروتين سكري وزنه الجزيئي 130.000 دالتون من الصفراء الكبدية للإنسان، و اعتبر كعامل مبلور للكولسترول. كما نقي بروتين حمضي من الحصيات الكولسترولية، يرتبط بشدة مع أيونات الكالسيوم مخبريا، و هذا البروتين يمكن أن يكون عاملا مبلورا أو مضاد للتبلور، و ذلك حسب اختلاف التراكيز و الظروف. [28]

❖ دور المخاط :

بينت دراسات كيميائية حديثة بأن الجزء البتيدي لجزئية المخاط يملك مجالات كارهة جدا للماء، قادرة على ربط و بقوة الكولسترول و الدهون الفوسفورية و ذلك في صفراء فوق مشبعة. و قد لوحظ عند إعطاء كلب حمية غذائية مولدة للحصيات Régime lithogène لمدة أسبوعين أن إفراز المخاط ابتداء من اليوم الخامس، مكونا طبقة كثيفة تغطي مخاطية الحويصلة. كما يرتفع تخليق هرمون الـ Prostaglandines في الجدار الحويصلي. و تحدث هذه العمليات قبل تكوين البلورات. و لكن عند إعطاء الكلب جرعة كبيرة من الأسبرين Aspirine ، فإنه يتوقف

فرط إفراز المخاط و يتوقف معه تشكيل الحصيات أيضا، بالرغم من زيادة فوق تشبع الصفراء بالكولسترول. [19]

III.2.2.2. تبلور البلروبين الحر و بلروبينات الكالسيوم :

الشروط الفيزيوكيميائية لترسب البلروبين الحر ليست معروفة بصفة جيدة، لذلك لا بد من معرفة دور كل من الـ PH الحويصلي و تركيز أيونات الكالسيوم الحساسة (الكربونات و الفوسفات) و الروابط الداخلية المعقدة بين البلروبين الحر و الأحماض الصفراوية و الكالسيوم خاصة. [27]

III.2.3. مرحلة النمو النهائية :

من أهم العوامل في تكوين الحصيات هو زمن الركود الحويصلي و يمكن لحصيات الكولسترول أن تنمو عن طريق التجمع التدريجي للبلورات. و على العموم فإن العوامل المسؤولة عن نمو الحصيات الكولسترولية و الصباغية لم تعرف جيدا، لكن عرف منذ مدة بأن بلورات الكولسترول تتراكم حول نواة مركزية و تتجمع تدريجيا بطريقة منتظمة أو عشوائية في ثقوب شبكة معقدة تدعى حشوة الحصى *Matrice de calcul*.

و قد عرف التركيب الفيزيوكيميائي للنواة و الحشوة اللتان تمثلان من 3 – 15% من الوزن الصافي للحصى. [28]

كما وجد أن تجمع البلورات حول مركز غير كولسترولي و إضافتها باستمرار يؤدي إلى كبر حجم الحصيات الكولسترولية، و قد تلعب أملاح الكالسيوم دورا هاما في ظاهرة النمو. [27]

III.2.4. المرحلة العرضية :

و تظهر الأعراض هنا عندما تنحصر الحصيات في القنوات الصفراوية و قد يكون الانسداد في العنق، و يؤدي إلى مغص كبدي و غيرها من الأعراض. [27]

IV. التغيرات الميثابوليزمية و آلية تشكل الحصى :

إن الزيادة أو النقصان في تركيز الصفراء يؤدي إلى خلل في توازن الوسط الصفراوي و بالتالي إنتاج حصيات. و بالرغم أن الكبد هي التي تحدد التركيب الكيميائي للصفراء غير أن حدوث التحصي يكون مرتببا دائما بفعل الحويصلة و ذلك بسبب حدوث اضطرابات في مخاطيتها أو خلل في تقلصها نتيجة تغيرات في مرفولوجية الخلايا الظهارية و تنظيمها الوظيفي و النتيجة أن كل من الكبد و الحويصلة الصفراوية تشتركان في تشكيل الحصيات سواء كانت كولسترولية أو صباغية. [2]

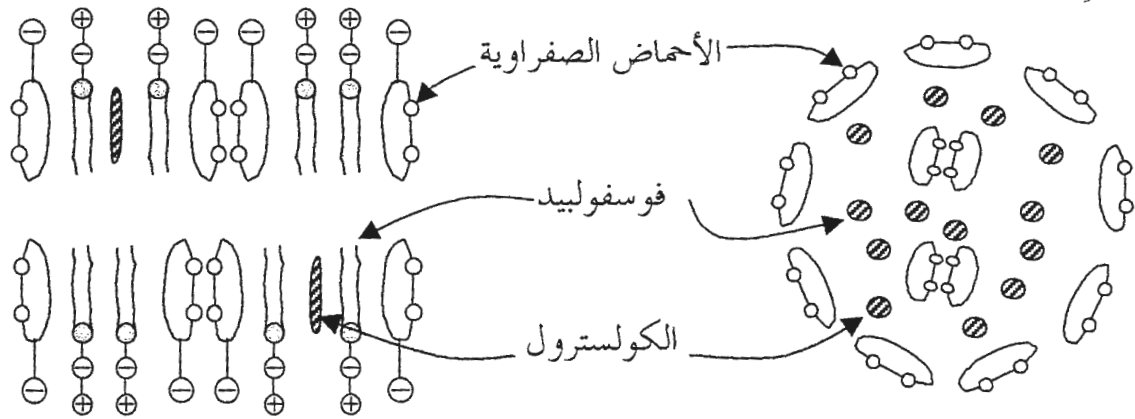
1.IV. التغيرات الأيضية المرفوقة بتشكيل حصى الكولسترول :

1.1.IV. عدم ذوبان الكولسترول الصفراوي :

الكولسترول غير قابل للذوبان في الماء، و قابل للذوبان في الصفراء بفضل آليات تتحكم في ذلك و بحدوث إختلالات في هذه الآليات تشكل حصيات كولسترولية. [8]

❖ النظرية الحكيمة Théorie micellaire :

تمكننا هذه النظرية من فهم آلية ذوبان الكولسترول و الذي يعتمد أساسا على الأحماض الصفراوية و الفوسفوليبيدات حيث أن الأحماض الصفراوية لها خاصية تتمثل في تشكيل ذرة حكيمة. [3] نسمي الذرة الحكيمة التي لا تحمل سوى أحماض صفراوية بالذرة الحكيمة البسيطة micelle simple، أما التي تحمل أحماض صفراوية و دهون فوسفورية و كولسترول فتسمى بالذرة الحكيمة المختلطة mixte. [2] و الأحماض الصفراوية تملك جزء كاره للماء (نواة الستيرويديين) steroidine باتجاه المركز و جزء محب للماء و مستقطب يكون باتجاه الخارج، الفوسفوليبيدات تزيد من حجم الذرة الحكيمة و بتوضع إلى الداخل منها مباشرة و الكولسترول يتوضع في المركز و هذا ما يسمح له بالذوبان. و ذوبانيته تتعلق بشكل كبير بالأحماض الصفراوية و الفوسفوليبيدات كما هو موضح في الشكل (05). [27]

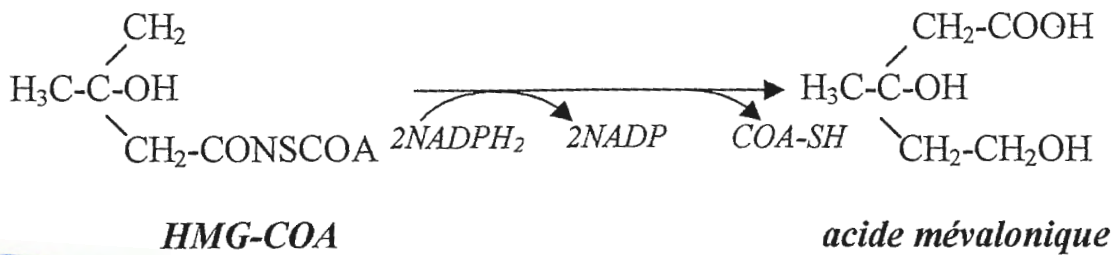


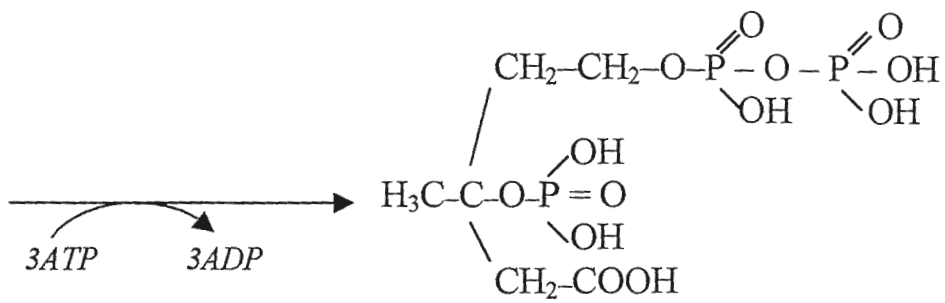
الشكل (05) : بنية ذرة حكيمة مختلطة. [27]. (1982).

2.1.IV. ارتفاع الإفراز الصفراوي للكولسترول :

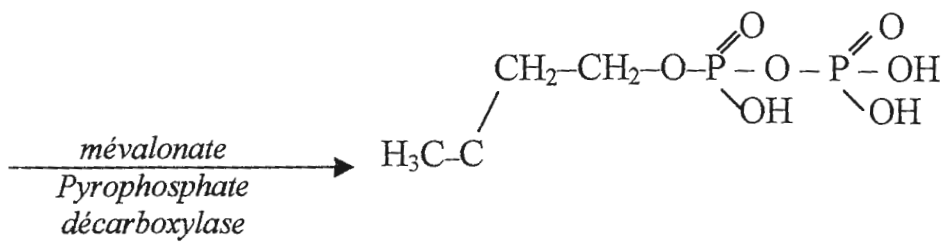
يرجع ارتفاع الإفراز الصفراوي للكولسترول إلى الزيادة في التخليق الكبدي له والذي يكون نتيجة لعدة أسباب أهمها زيادة نشاط إنزيم 3hydroxy-3 methyl glutaryl-COA reductase (HMG COA reductase) الذي يحدث تخليق الكولسترول في الكبد. و يتعلق ذلك بالدهون البروتينية، إذ يمكن أن يكون لها تأثير غير مباشر على إمتصاص الكولسترول الغذائي.

و قد وجد Nicolau و آخريين عام 1974 انخفاضاً نسبياً في نشاط إنزيم (HMG-COA-reductase) عند استئصال جزء من نسيج كبدي لمرضى بفرط وراثي للكولسترول في الدم. [2]

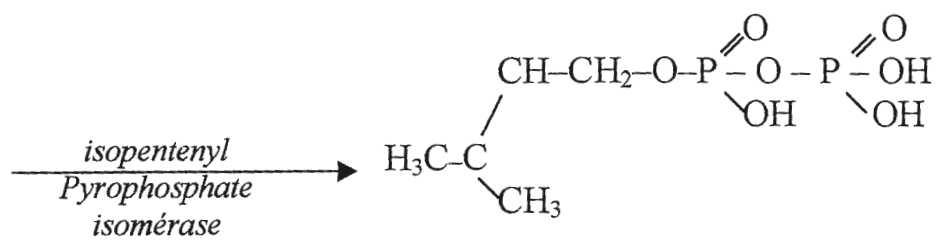




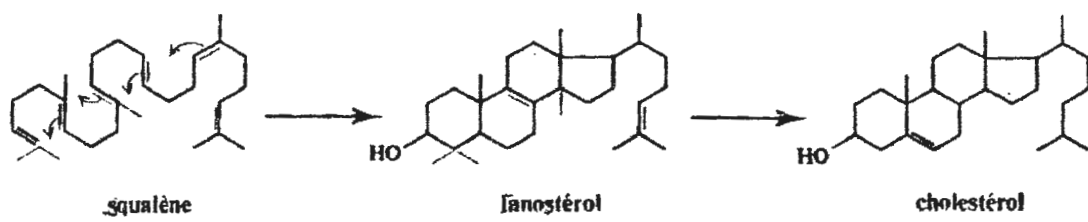
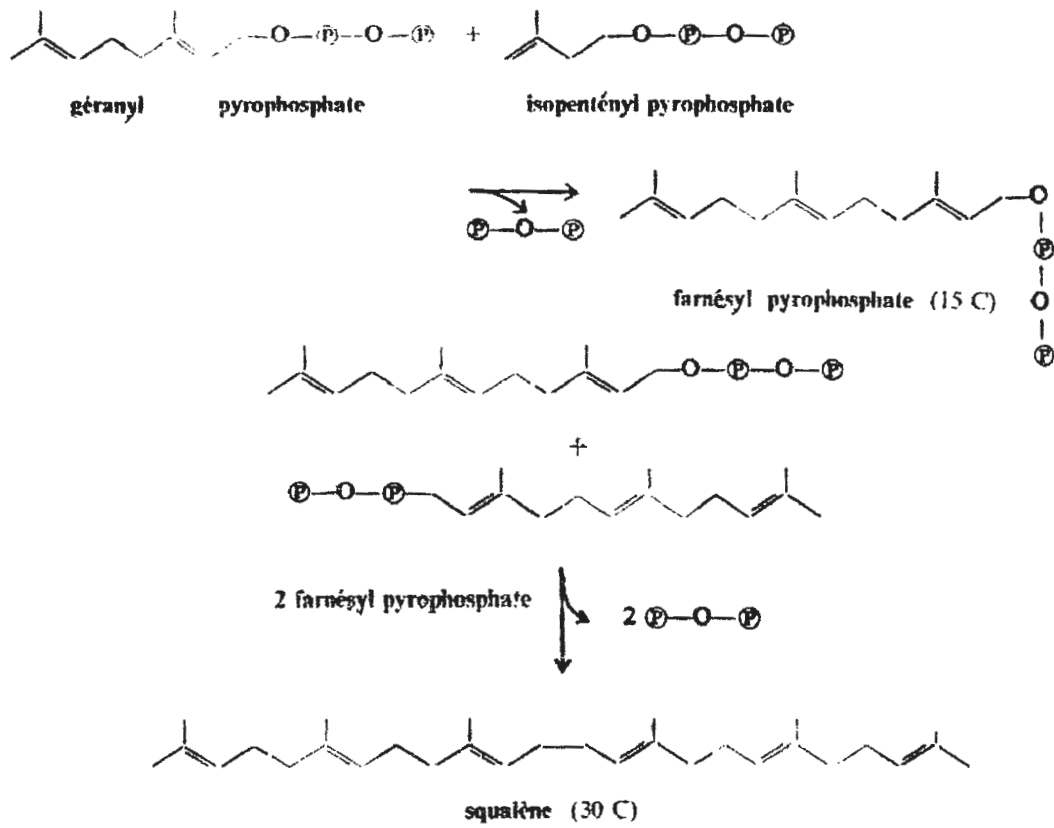
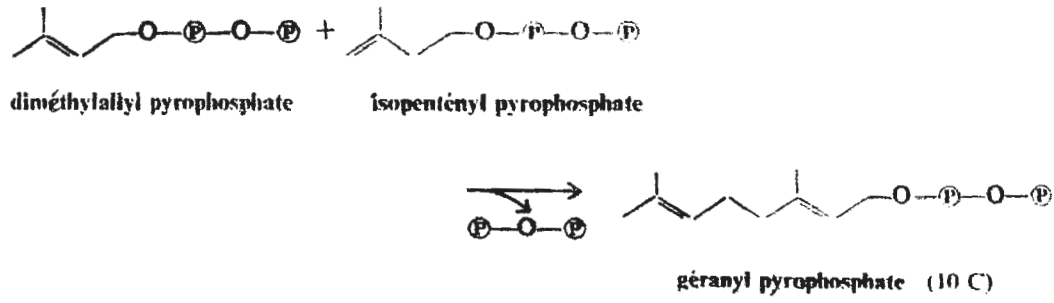
Acide mévalonique de 3 phosphoryles



Isopentenyl pyrophosphate



Dimethyl pyrophosphate



[17]. المخطط (01) : البناء الحيوي للكوسترول ابتداء من HMG-COA

2.IV. التغيرات الميثابوليزمية المرفوقة بتشكل الحصوة الصباغية :

يعتبر فرط تحلل الدم و تأثير البكتيريا و الطفيليات من التغيرات الميثابوليزمية المرافقة لتشكل الحصوة الصباغية.

1.2.IV. فرط تحلل الدم :

أثناء فرط تحلل الدم فإن الإفراز الصفراوي للبروتين الحر و البروتين المرتبط يزداد بعشرات المرات. و يعتبر البروتين الصباغ المميز للصفراء حيث يمثل من 1-3% من الأصبغة الكلية لها و عند نقصان الأحماض الصفراوية فإن دويانته تنخفض، و يكون تحلل الدم شديدا في حالة تشمع الكبد [27]. Cirrhose.

2.2.IV. تأثيرات البكتيريا و الطفيليات :

بينت الفرضيات بأن تشكل الحصى البنية ناتجة عن زيادة البروتين الحر الذي ينتج عن التحلل المائي للبروتين المرتبط تحت تأثير إنزيم β -glucuronidase، ذو الأصل البكتيري، هذه الفرضية غير محتملة إلا في حالة العدوى الصفراوية. [8]

كما إن الطفيليات التي تتضمن دورة حياتها ممرا إجباريا في القنوات الصفراوية تلعب دورا ضئيلا في تشكل الحصيات البنية. [2]

الفصل الخامس

V. أعراض و مضاعفات الحصوة الصفراوية :

أعراض و مضاعفات الحصوة المرارية تتمثل في إتهابات أو انسداد في القنوات الصفراوية أو القنوات الجامعة **cholédoque** أثناء هجرة الحصيات التي تحدث ارتفاع في الضغط داخل معوي.

50 % من المرضى تكون لديهم أوجاع حادة، قشعريرة و حمى مع وجود آلام بطنية.

و يعتبر المغص الكبدي و اليرقان هما الميزة الأساسية لتشخيص هذا المرض. [18]

1.V. انسداد القناة الصفراوية : و ينتج عنها عدة أمراض و مضاعفات منها :

1.1.V. المغص الكبدي colique hépatique :

تكون آلامه عنيفة و تدوم من 1-4 ساعات حيث تكون متدرجة أو دفعة واحدة.

و نوبات المغص الكبدي تكون متبوعة أحيانا بآلام أو حساسية محلية خفيفة في الربع العلوي الأيمن و قد تدوم هذه الأوجاع 24 ساعة أو أكثر. كذلك المغص الكبدي يكون مرفوق بغثيان وقيء كما يلاحظ ارتفاع في معدل البلروبين عند 25 % من المرضى، و قد يؤدي إلى ظهور تعقيدات أخرى تتمثل في التهاب مراري، و التهاب بنكرياسي أو التهاب في القنوات الصفراوية. و المغص الكبدي يحدث غالبا عند تناول وجبة غذائية غنية بالدهون أو في حالة التخمة و لكن ليس بالضرورة عند حدوثه وجود حصوة مرارية. [22]

2.1.V. الالتهاب المراري الحاد cholécystite aiguë :

هو الالتهاب الحاد للغشاء الحويصلي و يكون ناتج عموما عن انسداد للقناة الصفراوية

و هذا الانسداد يكون سببه حصى. و توجد ثلاثة عوامل تسبب هذا الالتهاب :

أ. التهاب ميكانيكي ثانوي : سببه ارتفاع في الضغط الداخل معوي و التمدد الصفراوي و يؤدي هذا إلى تآكل المخاط و الغشاء الحويصلي.

ب. الالتهاب الكيميائي : و الناتج عن إفراز lysolecithine

ج. التهاب بكتيري : يكون عند 50-80 % من الأشخاص الذين لديهم التهاب حاد

و هؤلاء المرضى حاملين لبكتيريا من نوع Streptococcus, E.coli, Staphylococcus

Cholstridium, Klebsiella de groupe D

الالتهاب المراري الحاد يبدأ بمغص كبدي حيث تتصاعد خطورته و هذه الأوجاع تنتشر في الجهة اليمنى و قد تظهر مضاعفات أو أوجاع في الجهة العليا للكثف اليمنى، يوافق الالتهاب أيضا يرقان و الذي لا يظهر جليا في بداية الالتهاب الحاد و يكون هذا اليرقان شديد عندما يصل الالتهاب إلى المسالك الصفراوية و العقد اللمفاوية المجاورة. [18] و نميز من هذا الالتهاب نوعين :

1.2.1.V. الالتهاب المراري الحاد الغير حصوي :

نجد الالتهاب المراري عند 5-10% من المرضى و تبين الجراحة عدم وجود حصى في القنوات الصفراوية، و في 50% من الحالات لا توجد تفسيرات لهذه الالتهابات الغير حصوية. و تظهر أعراضه جليا في ظهور أمراض أخرى (actinomyose, syphilis, tuberculose, pathologie cardio-vasculaire, sarcoidase) و نظرا لأن التشخيص الطبي قادر على تمييز الالتهاب المراري الحاد الحصوي و الغير حصوي فإن ظهور التهاب حاد للحويصلة يكون عبارة عن مضاعفات للأمراض أخرى خطيرة، و تعقيدات الالتهاب المراري الحاد الغير حصوي تكون أكبر من الالتهاب الحصوي و يعتبر العلاج الأنجع لهذا النوع من الالتهاب التشخيص المبكر و التدخل الجراحي السريع مع المراقبة بعد الجراحة. [18]

3.1.V. مضاعفات الالتهاب المراري الحاد :

1.3.1.V. الالتهاب المراري المزمن :

يشمل تأثيره على العموم جدار الحويصلة و التي تكون متقلصة. [2] و تحتوي على حصيات و يتلخص الالتهاب المزمن في نوبات أو أزمات متكررة للالتهابات شبه حادة أو حادة أو قهيج ميكانيكي موسع للغشاء الحويصلة و التي تحتوي صفراؤها على بكتيريا عند 1/4 من المرضى المصابين بالتهاب مزمن، و إذا كانت البكتيريا المتواجدة في صفراء المريض المصاب في تزايد تكون أخطار عملية استئصال الحويصلة الصفراوية كبيرة. [18]

و قد تتطور أعراض الالتهاب المزمن لعدة أعوام و مضاعفاته قد تشمل أعراض أخرى مثل :

الانسداد المعوي و الالتهاب البنكرياسي الحاد. [2]

2.3.1.V. الانسداد المعوي الصفراوي Ileus biliaire :

يمكن لحصى كبيرة الحجم أن تهاجر في المعى الدقيق و تنحصر على مستوى صمام بوهين valve Bauhine. [2]، و يمكن أن يسبب ذلك ناسور صفراوي عفجي. و على العموم فإن هذا الانسداد ينتج عنه التهاب القنوات الصفراوية. [12]

2.V. التهاب القنوات الصفراوية Angiocholite :

تكون هذه الالتهابات حادة أو مزمنة و تتمثل أساسا في انسداد جزء من القنوات الصفراوية. و قد كانت تحاليل الصفراء موجبة في المراحل الأولى من التطور عند 75 % من المرضى المصابين بالتهاب صفراوي حاد. و تتميز مع هذه الالتهابات مغص كبدي و يرقان قشعريرة. [9]

1.2.V. التهاب الحاد الغير مقيح :

هو الأكثر شيوعا و عند التعرف عليه تكون الاستجابة سريعة للمضادات الحيوية. [31]

2.2.V. التهاب الحاد المقيح cholécystite aigue suppure :

و يتمثل في وجود قيح على مستوى القنوات الصفراوية مما يولد ضغطا فتتسد هذه الأخيرة؛ مما يؤدي إلى ظهور انعكاسات خطيرة منها دمالات كبدية مع نوبات التهاية صفراوية مستمرة و كذلك تكاثر للكريات البيضاء إضافة إلى عجز كلوي حاد و بذلك لا يكون للمضادات الحيوية أي مفعول فتقارب نسبة الوفاة في هذه الحالة حتى 100 % . [31]

3.2.V. التهاب الصفراوي اليرقاني :

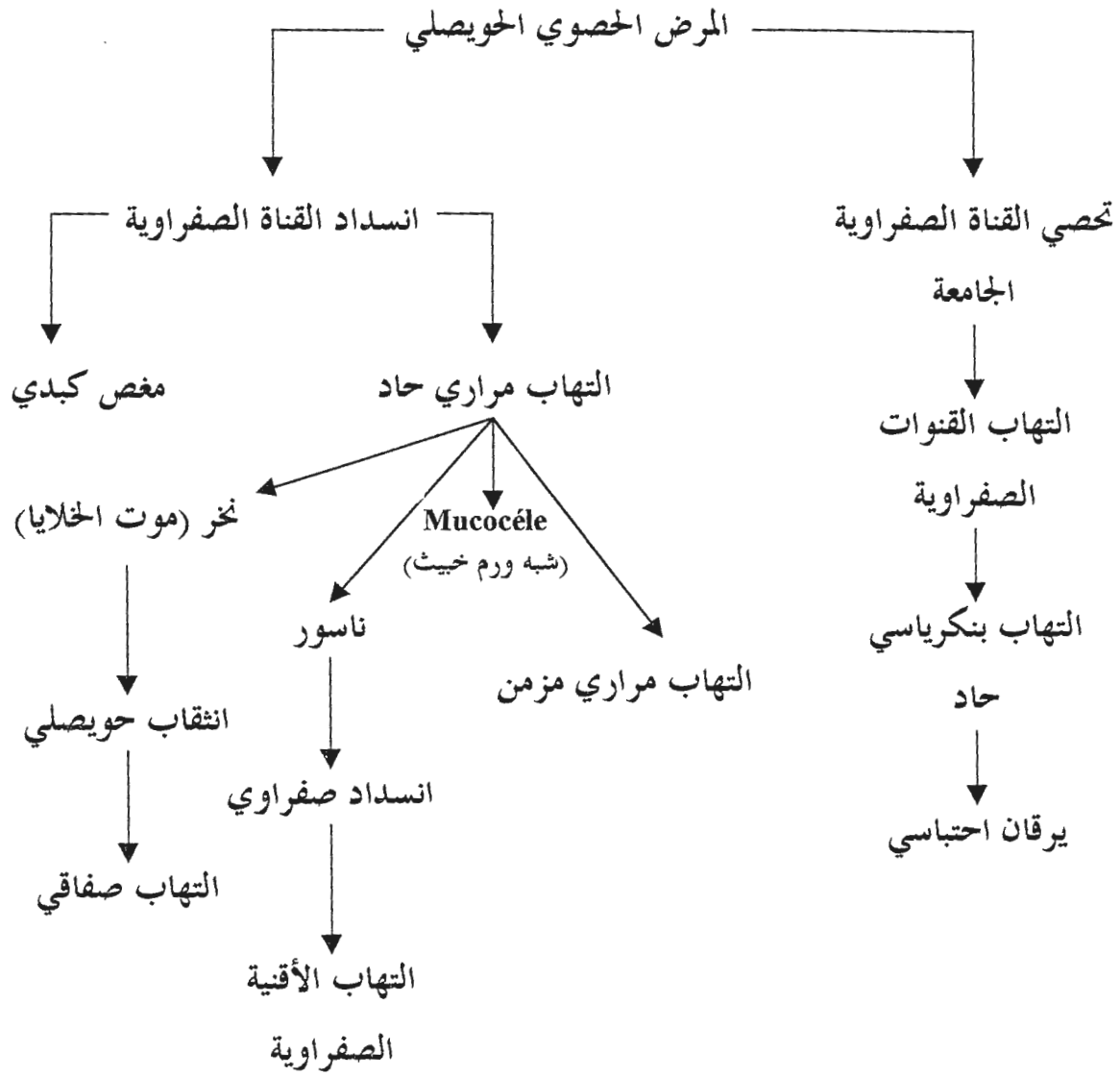
يتمثل في انسداد القنوات الجامعة cholédoque و الذي يكون تدريجيا من أسبوع إلى غاية شهر مع وجود يرقان دون ظهور مغص كبدي و لا التهاب للقنوات الصفراوية. و المرضى المصابين بالحصوة في القناة الجامعة cholédoque يكون لديهم يرقان شديد و هي الميزة الأساسية لانسداد صفراوي ثانوي اكثر منه للحالة السرطانية في رأس البنكرياس أو سرطان المسالك الصفراوية أو نفخة فاتر L'ampoule de Vater. [31]

4.2.V. التهاب البنكرياسي الحاد :

تظهر أعراض هذا الالتهاب أثناء عبور الحصى في القنوات الجامعة و يصيب القنوات الصفراوية و يرافقه التهاب بنكرياسي حاد، كما تتمثل أعراضه في التهابات بنكرياسية معقدة و التهاب القنوات الصفراوية بنسبة 15 % . في حالة التهاب بنكرياسي حاد نجد عند المرضى :

1. آلام ظهرية أو آلام في الجهة اليسرى.

2. قيء مستمر و انسداد كلي للقناة الصفراوية. [4]



المخطط (02) : التطور العام لمرض التحصي الصفراوي الحويصلي. [2]. (1993).

الفصل السادس

VI. تشخيص و معالجة حصى المرارة :

1.VI. تشخيص حصى المرارة و طرق علاجها :

يعتبر التصوير الإشعاعي من أنجع الطرق المتبعة للكشف عن الحصى و هذه الأخيرة اكتشفت صدفة أثناء إجراء الاختبار الإشعاعي و كذلك عن طريق لمس الحويصلة أثناء شق البطن La paratomie [24]. و هناك عدة طرق للكشف عن حصى المرارة و منها :

1.1.VI. تصوير ارتداد الصدى المقطعي Echotomographie :

و هو أول اختبار يجري لأخذ صور عندما يشتهب في الإصابة بالحصى الحويصلية، و ينتج الظل عن الانعكاس الكلي أو الجزئي للأمواج فوق الصوتية عن طريق الحصى، و تكون على العموم حساسيتها لحصيات القناة الصفراوية الجامعة ضعيفة كما أنها لا تكشف الحصيات الصبغية على الإطلاق. [23]

2.1.VI. التصوير المراري الفموي Lacholecystographie orale :

و هي التقنية الأكثر بساطة لتحصل على تصوير في خلال 12-14 ساعة التي تلي الحقن الفموي بمشتق عطري من اليود dérivé aromatique (مادة التنوير) و الذي يساهم في تظليل الحويصلة الصفراوية و يمكن أيضا أن يضلل القنوات الصفراوية الرئيسية و بعد امتصاصه من طرف الأمعاء ثم يلتقط من طرف الخلايا الكبدية و يطرح في الصفراء و يتركز في الحويصلة الصفراوية خلال 12 ساعة التي تلي الهضم. [9]

و بعد ذلك تؤخذ الصور بحيث يجب على المريض أن يبقى في حالة الصيام بين فترة الهضم و أخذ الصور، و بعد تقلص الحويصلة أثناء تناول وجبة غذائية فإن مادة التنوير تتكثف في القنوات الصفراوية الرئيسية أو في القنوات الكبدية و بذلك تسمح بكشف الحصيات الصغيرة. [13]

3.1.VI. تقنية تصوير القنوات الصفراوية عبر الوريد cholangiographie intraveineuse :

هذه التقنية تعتمد على حقن مادة التنوير في الوريد، و يسمح برؤية القنوات الصفراوية الرئيسية (القنوات الكبدية و القنوات الجامعة) و تؤخذ الصور بعد 15 دقيقة من الحقن. [9]

4.1.VI. التصوير الارتدادي (الانعكاسي) الداخلي للقنوات الصفراوية :

Cholangiographie retrograde endoscopique

هذه التقنية تستعمل بعد الحقن بمادة تنوير لتظليل المسالك الصفراوية عبر الحليمة papille باستعمال منظار عفجي و تحقن هذه المادة بصورة عكسية في قناة ورسينغ أو في القناة الصفراوية الجامعة فيحدث تظليل للقنوات الصفراوية في 80-90% من الحالات. [13]

5.1.VI. تصوير القنوات الصفراوية خلال كبدية : cholangiographie transhépatique

تعتمد هذه التقنية على حقن مادة التنوير في القناة الصفراوية بين كبدية و يستعمل في الحقن إبرة دقيقة - إبرة Chiba عن طريق بضع جلدي بعد تخدير موضوعي و يتم ذلك تحت مراقبة إشعاعية بمنظار فليور Fluoroscope [13].

2.VI. معالجة مرض التحصي الصفراوي : تعتبر الجراحة هي الوسيلة الأنجع في معالجة التحصي الصفراوي بالرغم من وجود أدوية و مذيبيات. [18]

1.2.VI. المعالجة بالجراحة :

1.1.2.VI. استئصال الحويصلة cholecystectomie : و يتمثل في استئصال الحويصلة بما فيها من حصيات، و يلجئ إليه في الحالات التالية :

1. ظهور أعراض كافية تعيق الحياة اليومية للمريض.

2. ظهور تعقيدات و مضاعفات مثل "التهاب المراري الحاد، البنكرياسي... إلخ).

3. وجد أمراض أخرى مجاورة و التي تزيد من الأخطار و المضاعفات. [18].

2.1.2.VI. شق الحويصلة cholecystotomie : نفس العملية السابقة لكن يترك الشق مفتوحا مع أحفوض جلدي Drain dermique [2].

2.2.VI. المعالجة بالأدوية :

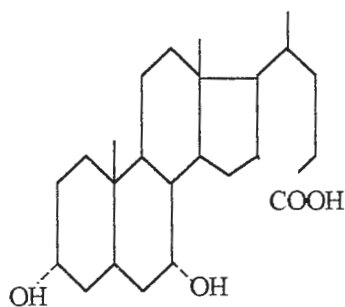
حقن الحمضين chenodésoscyholique (CDCA) ، و (UDCA)

ursodésoscyholique يسمح بالتذويب الكلي أو الجزئي للحصيات الكولسترولية أو المختلطة عند 50-60% من المرضى الذين لديهم الحصوة المرارية و يتم حقن هذه الأحماض عن طريق الفم حيث تساهم في تعديل نسب الأحماض الصفراوية (كولسترول و اللستين) في الصفراء.

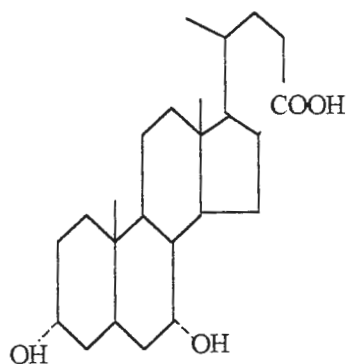
يعمل CDCA على خفض نشاط إنزيم AMG-COA reductase و الذي بدوره يعمل على

خفض البناء الكبدي للكولسترول. و يكون العلاج بـ CDCA أقل فعالية في حالات الحصيات الصباغية و التي تشمل 20% من الحصيات الشفافة و التي يكون قطرها أكبر من 1,5 سم و يكون تأثيره أكثر فعالية عندما تكون الحصيات صغيرة شرط أن تكون الجرعات اليومية المتناولة لـ CDCA هي 10-15 مع/كغ و يدوم العلاج من 1-3 سنوات. و العلاج بحمض CDCA بجرعات كبيرة يتسبب في إحداث إسهال خفيف عند أغلبية المرضى، أما بالنسبة لحمض

(UDCA) فهو فعال و بجرعات صغيرة أحسن من CDCA (5-10 مع/كلغ) و لا يتسبب في الإسهال. [18]



الشكل (06) : [11] Acide chénodésoxycholique

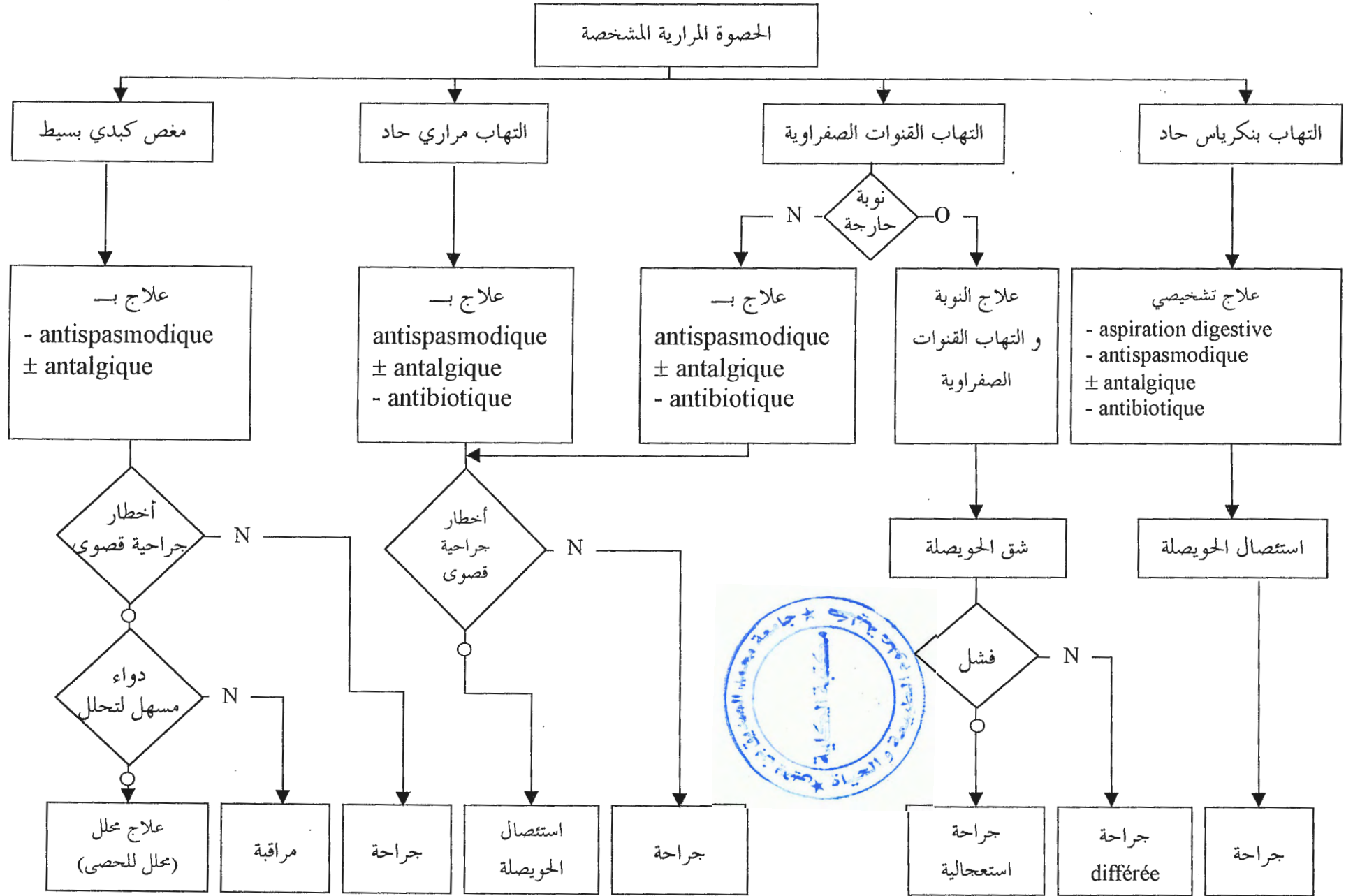


الشكل (07) : [02] Ursodésoxycholique حمض

الجدول (04) : يشمل أهم الأدوية المستعملة في معالجة التحصي الصفراوي و تأثيرها. [2]

تأثيراته الثانوية	تأثيره	الدواء
تقيؤ، آلام بطنية و صدرية	إذابة حصيات القناة الصفراوية الرئيسية غير المتكلسة	monoctanoïn
- تحليل دموي - التهاب عفجي - تخدير عن طريق انتشار الدواء.	إذابة حصيات القناة الصفراوية الرئيسية و الحويصلية غير متكلسة	MTBE (Methyl-tert-butyl-ether)
ليس له تأثيرات جانبية	تفتيت الحصى أكثر من تذويبها	Héparine
- إسهال (في 30-60 % من الحالات) - سمية كبدية - ارتفاع في انزيمات نقل الأمين - مغصات كبدية، التهاب مراري، التهاب القنوات الصفراوية و نوبات الالتهاب البنكرياسي - تثبيط تخليق الغليسيريدات الثلاثية - ارتفاع كولسترول الـ LDL	- نقص إفراز الكولسترول - نقص امتصاص الكولسترول - تذويب الحصيات	الأحماض الصفراوية CDCA (chenodesoxycholic acid) يأخذ على شكل chénodex (250 غ) chénar (200 غ) chénofalk (250 غ) kénalite (250 غ)

الدواء	تأثيره	تأثيراته الثانوية
UDCA (ursodesoxycholic acid) يأخذ شكل ursolvan (200 غ) delarson (250 غ) arasacol (150 غ) destolit (150 غ)	- نقص إفراز الكولسترول - تذويب الحصيات	- إسهال نادرا جدا - ارتفاع في الإنزيمات الناقلة للمجموعة الأمين - انخفاض الغليسيريدات الثلاثية بنسبة 10 %
Rowachol	- إذابة الحصيات الحويصلية و حصيات القناة الصفراوية - يرفع تركيز الدهن الصفراوي - يمنع ارتفاع كولسترول الـ LDL	
CDCA + السترات	- إذابة الحصيات الكولسترولية و الصباغية المتكلسة - نزع الكالسيوم على الحصيات	
السترات	- تذويب الحصيات الصباغية المتكلسة	



المخطط (03) : تشخيص الحصوة المرارية و علاجها. [15]. (1981)

الخبز العملي

VII. الجزء العملي :

1.VII. الطرق و الوسائل

1.1.VII. الوسائل :

1.1.1.VII. الوسائل البيولوجية : و نقصد بالإمكانات البيولوجية للأشخاص الذين أخذنا منهم العينات الصفراوية.

أ. العينة المرضية : العينة المرضية التي أنجزنا عليها هذه الدراسة تتكون من 10 مرضى و هم تسع نساء و رجل، أربع عينات مرضية حصلنا عليهم من مستشفى جيجل قسم الجراحة العامة و ثلاثة من مستشفى ميله و ثلاث عينات من مستشفى فرجيوه.

ب. العينة الصفراوية : تحصلنا على الصفراء بعد العمليات الجراحية حيث تؤخذ هذه العينة بواسطة إبره حقن معقمة و توضع في أنابيب اختبار زجاجية معقمة و مسدودة بإحكام و مغطاة بورق الألمنيوم و تحفظ في الثلاجة، و هذا لمنع عملية أكسدة المكونات الصفراوية و تحليلها و تلوثها.

2.1.1.VII. الوسائل المستعملة و مواد التفاعل :

أ. الوسائل المستعملة :

◀ ورق الترشيح.

◀ قمع زجاجي.

◀ أنابيب الاختبار الزجاجية.

◀ Spectrophotomètre.

◀ السحاحات.

◀ إبره معقمة.

◀ نيشر.

ب. مواد التفاعل :

◀ Chloroform.

◀ Méthanol.

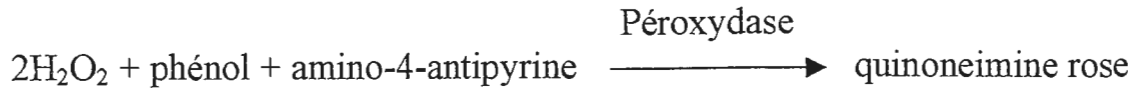
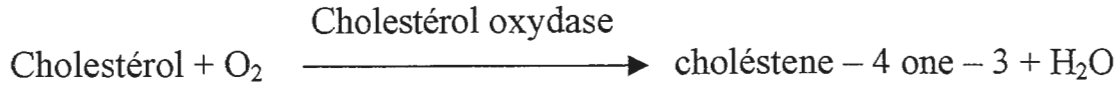
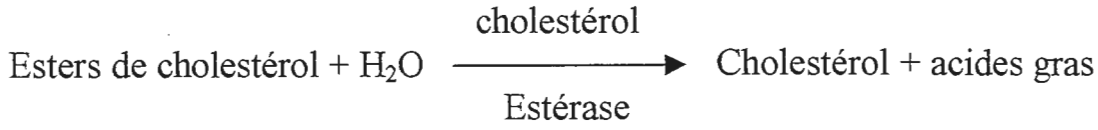
VII.2.1. الطرق :

VII.2.1.1. معايرة الكولسترول الصفراوي :

أ. استخراج الكولسترول الصفراوي : تتم عملية الاستخلاص حسب طريقة FOLCH [32].

نأخذ حجم من العينة الصفراوية (0,5 مل) و نضيف إليه 20 حجم من محلول الاستخلاص. (Chloroform / méthanol v/v 1 : 2 بعد ثلاث دقائق نرشح المحلول بواسطة ورق الترشيح نفصل المحلول المترشح إلى طورين إما بالطرد المركزي أو بترك المحلول يركد و بالتالي يتكون لدينا طورين، طور علوي يمثل 40 % من حجم المحلول و هو يمثل طبقة الميثانول توجد به الأملاح الصفراوية و الطور السفلي حجمه 60% من حجم المحلول و يمثل طبقة الكلوروفورم و يوجد به الكوليسترول و الفوسفوليبيدات.

ب. مبدأ المعايرة : حسب طريقة مخبر Biomaghreb :



حيث يوجد تناسب بين تركيز المركب Qinone-imine الملون و تركيز الكولسترول في العينة.

❖ محاليل التفاعل : وحدة/ل

	(Réactif 1)	محلول التفاعل (1)
90 مل مول/لتر	Pipes PH 6.9	المحلول المنتظم
26 مل مول/لتر	Phenol	
	(Réactif 2)	محلول التفاعل (2)
300 وحدة/لتر	Cholestérol oxydase	
1250 وحدة/لتر	Peroxydase	

300 وحدة/لتر	Cholestérol estrase	
0.4 مل مول/لتر	Amino-4-antipyrine	
	(Réactif 3)	محلول التفاعل (3)
200 ملغ/دسل	(standard)	المحلول القياسي
2 غ/ل		
5.17 مل مول/لتر		

❖ التحضير و الاستقرار :

نفرغ محتوى القارورة Réactif 2 مع محتوى القارورة Réactif 1 و محلول التفاعل يكون صالح للاستعمال خلال أسبوعين عند درجة حرارة 20-25°م.

و يكون صالح للاستعمال لمدة أربعة أشهر عند درجة حرارة 2-8°م.

❖ العينة الصفراوية :

نأخذ الطور السفلي الذي يمثل 60% من محلول الاستخلاص (و هو عبارة عن الكلوروفورم مذاب فيه الكوليسترول).

❖ معايير نظام التشغيل

طول الموجة : 505 نانومتر (500 – 550).

درجة الحرارة : 37°م.

ممر القياس : 1 سم في السمك.

القياس يكون بمقارنته مع محلول بلانك (Blanc).

الشاهد ML	القياسي ML	العينة ML	
Blanc			
-	-	10 ML	العينة
-	10 ML	-	القياسي
1 ML	1 ML	1 ML	الكاشف

بعد خلط الأنابيب تترك لمدة 5 دقائق في درجة حرارة 37°م.

ثم يقاس الامتصاص الطيفي للعينة و ذلك بعد ضبط الجهاز على محلول بلانك Blanc.

❖ طريقة الحساب :

$$\text{تركيز الكوليسترول} = \frac{\text{إمتصاصية العينة}}{\text{إمتصاص القياسي}} \times n$$

n : تركيز القياسي.

التائج :

الجدول (05) : الاستمارة المتعلقة بالمرضى

تركيز الكوليسترول ميلي مول/ل	العمر	الجنس	رقم العينة
6	65	F	1
9,03	45	F	2
13	47	F	3
8,65	52	F	4
13,95	50	F	5
8	57	F	6
10,82	49	F	7
8,95	47	F	8
5	37	F	9
7,30	39	H	10

تحليل النتائج :

1. عامل الجنس : نلاحظ من الجدول (05) بأن النساء أكثر عرضة للإصابة بنسبة (90%) و الرجال أقل عرضة بنسبة 10%.
2. عامل العمر : وجدنا في هذه الدراسة أن الإصابة بالحصوة المرارية الكوليسترولية تزداد بزيادة العمر.

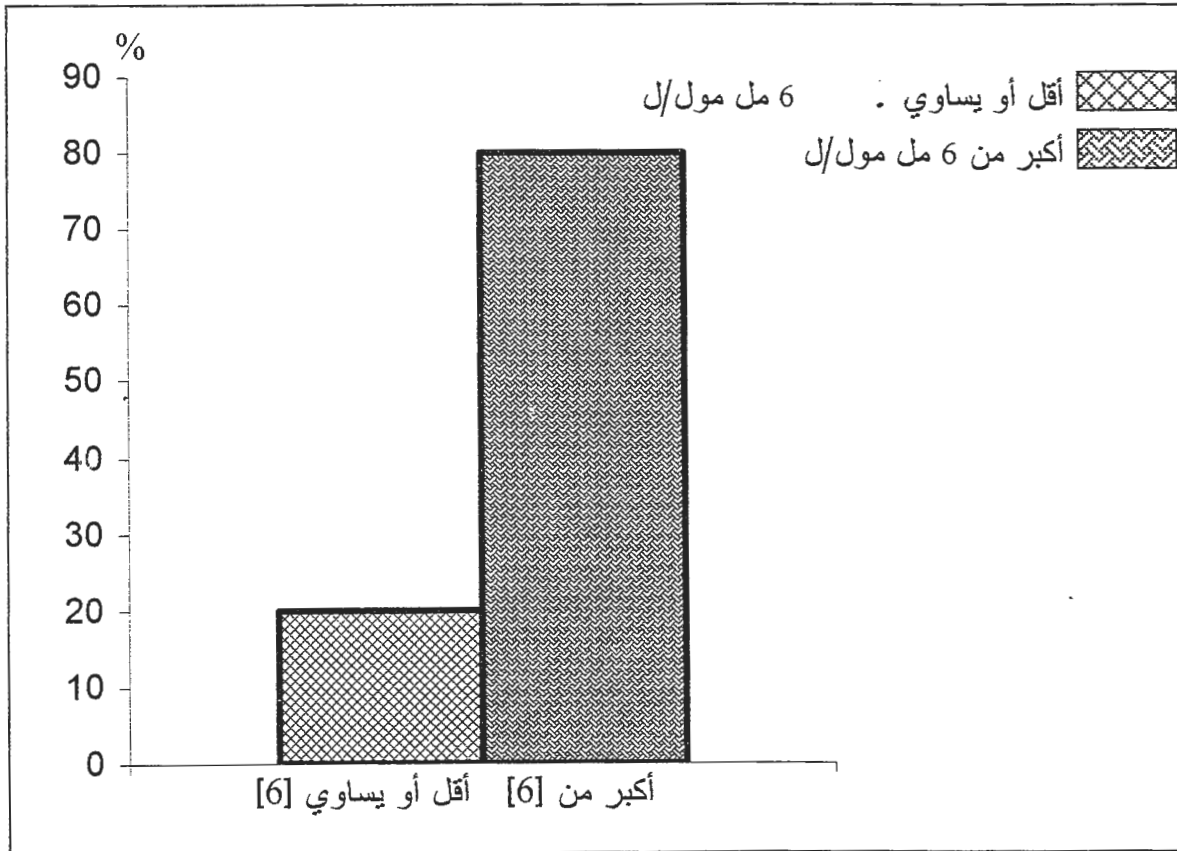
تركيز الكوليسترول :

نلاحظ من الجدول (05) أن أكبر تركيز للكوليسترول هو 13,93 و أقل تركيز هو 5 و بذلك يكون متوسط تركيز الكوليسترول يساوي 8,17 مل مول/ل .

كما نلاحظ من الجدول (07) و الشكل (09) العلاقة بين تركيز الكوليسترول و الإصابة بالحصوة المرارية بحيث لدينا حالتين مرضيتين يكون تركيز الكوليسترول فيها أقل أو يساوي 06 مل مول/ل و 8 حالات يكون فيها تركيز الكوليسترول أكبر من 06 مل مول/ل .

الجدول (07) : العلاقة بين تركيز الكوليسترول و الإصابة بالحصوة المرارية الكوليسترولية.

تركيز الكوليسترول مل مول/ل	عدد الإصابة	%
أقل أو يساوي 6 مل مول/ل	02	% 20
أكبر من 6 مل مول/ل	08	% 80



الشكل (09) : العلاقة بين تركيز الكوليسترول و الإصابة بالحصوة المرارية

المناقشة :

كبقية البحوث التي أنجزت على الكثير من المجتمعات البشرية فإن نتائجنا المدونة في الجدول (05) تدعم الاعتقاد السائد بأن المرأة أكثر عرضة من الرجل للإصابة بمرض الحصوة المرارية الكولسترولية حيث وجدنا في العينة المرضية المختارة عشوائيا أن نسبة النساء تمثل 90% من المرضى بينما الرجال يمثلون 10%. [27]

إن الاختلاف بين الجنسين في القابلية و الميل للإصابة بهذا المرض قد يعود بالدرجة الأولى إلى الهرمونات الجنسية الأنثوية التي يبدأ تأثيرها بعد البلوغ مباشرة.

إن الجدول رقم (06) و الشكل (08) يوضحان بأن الفترة ما بين 40 – 49 سنة من عمر المرأة هي المرحلة الأكثر خطورة من حيث الإصابة بالحصوة المرارية الكولسترولية، ثم يتناقص هذا الخطر تدريجيا مع الزيادة في السن. [3]، من نفس الجدول كذلك نلاحظ بأن الفترة ما بين 30-49 سنة، المرأة تمثل 60% من عدد الإصابة.

إن الخلل البيوكيميائي الذي تحدثه الهرمونات الجنسية الأنثوية و المؤدي إلى تشبع الصفراء بالكوليسترول يتمثل في التأثير المباشر على الإنزيمات الأساسية المسؤولة عن تخليق كل من الكوليسترول و الأحماض الصفراوية و هي على التوالي :

α cholesterol 7-hydroxylase , HMG COA reductase

بحيث :

◀ يزداد نشاط إنزيم HMG reductase

◀ و ينخفض نشاط إنزيم α Cholesterol 7-Hydroxylase

عند الأشخاص المصابين بالحصوة المرارية الكولسترولية من جهة أخرى، وجد بأن الحمض الصفراوي CDCA يعمل على انخفاض نشاط إنزيم HMG COA reductase عند المرضى المصابين بالحصوة المرارية الكولسترولية و الذين يعالجون بحمض CDCA. [18]

إن وجود عينات مرضية رقم 01 و رقم 09 ذات صفراء طبيعية غير مشبعة بالكوليسترول و هي 06 مل مول/ل و 5 مل مول/ل على الترتيب، و يفسر هذا التناقص بوجود عوامل مساعدة على تبلور الكوليسترول الصفراوي و هي ذات طبيعة بروتينية و تسمى بالعوامل المساعدة للتبلور الكوليسترول. [28] [19]، كذلك فإن عامل الجنس المؤنث ليس كافيا وحده من أجل تكويين الحصوة المرارية الكولسترولية بحيث نلاحظ من الجدول (05) أن أصغر مريض كان عمره 37 سنة

و بذلك يتبين لدينا بأن مرض الحصوة المرارية الكولسترولية نادرا ما يلاحظ في مراحل الطفولة و قبل البلوغ أي أنه خاص بالبالغين و يزداد خطر الإصابة كلما زاد العمر. [1]

على الرغم من قلة المعلومات حول التغيرات التي تحدث في تركيز مكونات الصفراء أثناء التحول من مرحلة البلوغ إلى أن الدراسات بينت الزيادة في تشبع الصفراء بالكولسترول بعد البلوغ عند الإناث دون الذكور بالإضافة إلى ذلك فإن تركيز الأملاح الصفراوية يتناقص كلما زاد السن. [29]

مختاتمة

إن تكوين الحصوة المرارية يتطلب ثلاثة شروط أساسية هي :

1. فرط تشبع الصفراء بالكولسترول أو البلويين.
2. تكوين بلورات الكولسترول.
3. اتحاد و التحام بلورات الكولسترول.

و يعتبر تشبع الصفراء بالكولسترول هو الشرط الأساسي و الخطوة الأولى في عملية تكوين الحصوة المرارية الكولسترولية.

يزداد تشبع الصفراء بالكولسترول تحت تأثير الهرمونات الجنسية الأنثوية (الحمل، حبوب منع الحمل) و تزداد شدة هذا التأثير بزيادة العمر ابتداء من سن البلوغ ليلبغ قمته عند سن 40-50 سنة ثم يتناقص تدريجيا كلما زاد العمر، كما يمكن للصفراء أن تكون متشعبة بالكولسترول تحت تأثير التغذية على البقوليات و الزيوت النباتية غير المشبعة و البدانة المفرطة.

إذا كان تشبع الصفراء بالكولسترول يؤدي بالضرورة إلى تبلور جزيئات الكولسترول فإن عملية التبلور هذه لا تؤدي بالضرورة إلى تكوين الحصوة المرارية الكولسترولية لذلك فإن عملية التحول من البلورة إلى الحصوة هي الخطوة الحاسمة في عملية تكوين الحصوة الكولسترولية.

إن عملية التحول من البلورة إلى الحصوة قد تكون ناتجة عن احتباس الصفراء تحت تأثير الهرمونات الجنسية الأنثوية و تشبع الصفراء بالكولسترول لأن احتباس الصفراء و قلة حركية الحويصلة الصفراوية يوفر الوقت الكافي لنمو بلورات الكولسترول و التحامها و اتحادها لتكون في الأخير حصوة كولسترولية كبيرة.

إن إصابة العديد من الأشخاص بالحصوة المرارية الكولسترولية رغم عدم تشبع الصفراء بالكولسترول أدى إلى افتراض وجود عوامل تتحكم في عملية التحول من البلورة إلى الحصوة، و هي عوامل ذات طبيعة بروتينية.

و بما انه لا توجد لحد الآن مؤشرات هيماثولوجية تساعد على الكشف عن المراحل الأولى للمرض تبقى الوقاية و تجنب الكثير من العوامل الخطر هي الوسيلة الوحيدة لتفادي الإصابة بالمرض.

المراجع

المراجع باللغة العربية :

- [1] حنديس محمد الصادق (1994) : شهادة الماجستير كيمياء حيوية " دراسة بيوكيميائية للسائل الصفراوي عند المرضى المصابين بالحصوة المرارية الكولسترولية ، ص. 23 .
- [2] شافعة عمر ، شكر الصادق (1993) :
حصى المرارة أسبابها - أعراضها - علاجها .
معهد العلوم الطبيعية جامعة فرحات عباس سطيف، ص. 84 .

المراجع باللغة الأجنبية

- [3] BEL C., VLAHCEVIC Z., PRAZICH J., (1973) : Evidence that a diminished bile pool precedes the formation of cholesterol gallstone in man, p. 136.
- [4] BENHAMOU J.P., (1987) : Maladie du foie, p. 133-152, 3^{ème} édition .
- [5] BENMION L., (1975) : Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man, p. 138-149.
- [6] COUINAUD C., (1957) : le foie, Etudes anatomiques et chirurgicales, Internet.
- [7] DAVENPORT H. W., (1976) : Physiologie de l'appareil digestif, p. 138-149.
- [8] DELMAS A., (1981) : Anatomie humaine, p. 451-452, tome 2 Tronc masson Paris New York Barcelone Milan .
- [9] DOMORT A. et du docteur BOURNEUF J., (1990) : Nouveau Larousse médical, p. 221.
- [10] DUSTIN P., DOUROU N., (1981) : Leçon d'anatomie pathologique général, 3 édition, p. 67.
- [11] ERNEST GARDNER, (1993) : Anatomie, p. 380-381, volume 2.
- [12] GAVRILOV L., TATRINOV V., (1988) : Anatomie, p.177, édition Mir Moscou traduction Française .
- [13] GEROLAMI A., (1972) : Voies biliaire, 3 édition, p. 194-197.
- [14] GRAFICAS ESTELLA, S. A., (1995) : Atlas de corps humain, édition M.C, p. 118, imprimé en Espagne .
- [15] GRAMDMOTTET P., (1981) : La thérapeutique en prescription, p. 1-8, sous la direction de Patrice Queneau doin éditeurs –Paris .
- [16] JERZY G.G., (1970) : Principes de la physiologie gastro-intestinal, p. 151-155.
- [17] KESOUS C., (1981) : Biochimie structural, OPU, p. 134.
- [18] KURI J., ISSEBACHER A., (19) : Principe de médecin interne, 4 édition, Français traduction de la 11 édition américaine, p. 1358-1365.
- [19] LEE S.P., (1991) : Lessons from experimental cholelithiasis : Gallbladder and mucosa, non steroidal anti-inflammatory drugs and gallstones, p. 857-860.

- [20] NICOLAS V., (1979) : Manuel de thérapeutique médicale, p. 371, Editors traduction et adaptation de la 22 édition américaine .
- [21] MAXWELL M., (1972) : Principe de médecine interne, 6 édition, France, p. 1586-1596.
- [22] MOSSON et cie edit, (1957) : Le foie, étude anatomie et chirurgical, Internet.
- [23] PHILIPPE MEYER, (1983) : Physiologie humaine, p. 130.
- [24] ROSE MARIE HAMLADJI, (1990) : Précis de sémiologie, p. 180.
- [25] SALL A., JERMY N., CHRISJIME M., AYMAN E. and LUISV, (1989) : Effects of pregnancy on gallstone formation, p. 386-389.
- [26] SHIFFMAN M.L., SVGERMAN H.J. and MOORE E.W., (1990) : Human gallbladder mucosal function effect of concentration and acidification of bile on cholesterol and solubility gastroenterology, p. 1452-1459.
- [27] SMALLD M., (1982) : The formation and treatment of gallstones in, (Diseases of the liver), 5 édition, p. 151-161.
- [28] SOLOWAY R.D., (1986) : Bile pigment gallstones. In, Bile pigment and jaundice, Ed Ostrow J D . New York : MARCEL DEKKER, p. 581-600, edition ostrow J D . New York : Marcel Dekker , 1986 .
- [29] STEVEN M., (1991) : pathogenesis of cholesterol gall stones , p.83-84 .
- [30] SWOBODRIK W. (1989) : Gallstone disease., pathophysiology and therapeutic approaches, p. 59-60.
- [31] WILSON D., (1992) : Principes de médecine interne, the university of Texas southwestern medical center, Dallas, 5 édition, p. 1365-1368.
- [32] FOLCH ., (1995) .

العنوان : حصى المرارة : أسبابها - أعراضها - علاجها.

طبيعة الشهادة : شهادة الدراسات العليا في الكيمياء الحيوية .

ملخص :

إن المكونات الأساسية للصفراء هي : الكولسترول ، الأحماض الصفراوية ، الفوسفوليبيدات ، البروتين ، الماء ، والالكتروليتات والزيادة في تركيز الكولسترول والبروتين أو انخفاض تركيز الأحماض الصفراوية تؤدي إلى عدم ذوبانية الكولسترول والبروتين وبالتالي تكوين الحصى في الصفراء.

ويعر تشكل الحصيات بعدة مراحل منها الكيميائية والفيزيائية وأخيرا نمو البلورات وتشكل الحصيات سواء كانت كولسترولية أو صباغية تكون الحصيات صافية إذا بقيت في الحويصلة ويرافقها أعراض إذا هاجرت إلى القنوات الصفراوية.

توجد عدة تقنيات لتشخيص حصى المرارة ، وطرق عديدة لعلاجها سواء كيميائيا (الأدوية) أو فيزيائيا (التفتيت) لكن تبقى الجراحة هي العلاج الناجح.

Résumé :

Les principaux constituants de la vésicule biliaire sont :

Le cholestérol, les acides biliaires, les phospholipides, la bilirubine, l'eau, les électrolytes, et l'augmentation dans la concentration de cholestérol et la bilirubine ou la diminution de la concentration des acides biliaires conduit à l'insolubilité du cholestérol et la bilirubine, donc elle forment les calcul biliaires.

Le dépôt du calcul se fait en plusieurs étapes dont chimiques et physiques ou se déroule la cristallisation et la formation du calcul. À base de cholestérol ou pigmentaire, ces calculs peuvent être asymptomatique s'ils restent dans la vésicule mais se caractérisent par des symptômes s'ils migrent dans les canaux biliaires.

Cependant, il existe de nombreuses techniques de diagnostic des calcul biliaires et plusieurs méthodes de traitements, ce dernier peut être d'origine chimiques (médicaments) ou physiques (lithotritie) mais l'intervention chirurgicale reste le meilleur moyen.

Summary:

The main constituting the biliary vesicle are :

The cholesterol, biliary acids, the phospholipides, the bilirubine, the water, the électrolytes, and the increase in the concentration of cholesterol and the bilirubine or the diminution of the biliary acid concentration pipe has the insolubility of the cholesterol and the bilirubine, therefore it forming biliary calculation.

The deposit of the calculation this fact in several stages whose chemical and physical or unfolds the crystallization and the training of the calculation in basis of cholesterol or pigmentary, these calculations can be asymptomatique if they remain in the vesicle but characterize by symptoms if they migrate in biliary canals.

However, there exists many techniques of calculation diagnosis biliary and several methods of processing, this last can be chemical origin (medicines) or physical (lithotritie) but the surgical intervention remains the best means.

الكلمات المفتاحية : الكولسترول ، الأحماض الصفراوية ، الفوسفوليبيدات ، البروتين ، حصى المرارة.

مخبر البحث : مستشفى فرجوة ، ميلة ، جيجل.

المشرف : السيد حنديس محمد الصادق.