بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه (تربیت معلم) خوارزمی

دانشکده علوم زیستی

رساله جهت اخذ درجه دکتری

رشته زیست شناسی- گرایش فیزیولوژی جانوری

عنوان

تداخل سیستم‌های اپیوئیدرژیک و دوپامینرژیک بر رفتارهای شبه اظطرابی القاء شده در موش‌های صحرایی کلستاتیک

استاد راهنما

دکتر شهربانو عریان

استاد مشاور

دکتر محمدرضا زرین‌دست

پژوهش و نگارش

دلارام اسلیمی اصفهانی

مهرماه ۱۳۹۱

چکیده

نشان داده شده است که در سندروم کلستاز سطوح ترکیبات صفراوی از قبیل اسیدها، نمک‌های صفراوی و بیلی‌روبین بالارفته هم‌چنین سطوح میانجی‌های عصبی نظیر اپیوئیدها و دوپامین نیز تغییر می‌نماید. تحقیقات نشان می‌دهند که سیستم اپیوئیدی در تعدیل اضطراب دارای نقش می‌باشد. همچنین مطالعات نشان می‌دهند که سیستم اپیوئیدی نقش خود را در تعدیل رفتارهای شبه اضطرابی از طریق سیستم دوپامینی ایفا می‌نماید. در این تحقیق امکان تداخل سیستم‌های اپیوئیدی و دوپامینی بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های کلستاتیک مورد بررسی قرار گرفت. کلستاز به وسیله بستن دو طرفه مجرای صفراوی و سپس قطع آن در موش های نر نژاد ویستار ایجاد شد. داروها به صورت درون صفاقی تزریق شدند. از روش استاندارد ماز بعلاوه ای شکل مرتفع برای سنجش میزان سطوح اضطراب در حیوانات استفاده شد. داده ها نشان داد که ۱۳ روز پس از کلستاز درصد زمان گذرانده در بازوی باز (open arm time%) و درصد ورود به بازوی باز (open arm entries%) افزایش یافت. تزریق درون صفاقی مقدار بی اثر مورفین (٤ میلی‌گرم/کیلوگرم)، ۱۰ روز پس از کلستاز نیز باعث افزایش OAT% و OAE% شد. تزریق درون صفاقی نالوکسان (۰/٤، ۰/٦ و ۰/۸ میلی‌گرم/کیلوگرم) در موش‌های ۱۳ روز کلستاز شده باعث کاهشOAT% و OAE% شد. همچنین تزریق مقدار بی اثر نالوکسان (آنتاگونیست اپیوئیدی) (۰/٤ میلی‌گرم/کیلوگرم) قبل از تزریق یک مقدار بی‌اثر مورفین (٤ میلی‌گرم/کیلوگرم)، ۱۰ روز پس از کلستاز باعث کاهش OAT% و OAE% شد. کاربرد SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده D_1) (۰/۰۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) و سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D_2) (۰/۱۲۵ و ۰/۲۵ ،۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) نشان داد که تغییری در OAT% و OAE% مشاهده نشد، ولی در موش های کلستاتیک OAT% و OAE% کاهش یافت. کاربرد SCH23390 (۰/۰۱ و ۰/۰۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) و سولپیراید (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) افزایش OAT% و OAE% را توسط مقدار بی اثر آپومورفین (آگونیست گیرنده D_1 و D_2) (۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، ۱۰ روز پس از کلستاز کاهش داد. نتایج بدست آمده مشخص کرد که موش‌ها ۱۳ روز پس از کلستاز رفتارهای شبه اضطراب زدا از خود نشان دادند. همچنین کاربرد مورفین و نالوکسان در موش‌های کلستاتیک نشان دهنده نقش سیستم اپیوئیدی در رفتارهای شبه اضطراب زدا می‌باشد. تأثیر کاربرد آپومورفین، SCH23390 و سولپیراید در موش‌های کلستاتیک نیز مشخص کرد که این سیستم در رفتارهای شبه اضطرابی دارای نقش است. نتایج بیان کننده این است که احتمالاً تداخل سیستم‌های اپیوئیدرژیک و دوپامینرژیک (از طریق گیرنده‌های D_1 و D_2) در رفتارهای شبه اضطرابی القاء شده توسط کلستاز دارای تأثیر می‌باشد.

کلید واژه: کلستاز، مورفین، نالوکسان، آپومورفین، SCH23390، سولپیراید.

عنوان.....صفحه

چکیده.....الف

فهرست مطالب.....ب

فهرست اشکال.....ز

فهرست نمودارها.....ط

فهرست جداول.....ی

فصل اول: مروری بر منابع

۱-۱- آناتومی و فیزیولوژی کبد و سیستم صفراوی ۲

۱-۱-۱- کبد ۲

۱-۱-۲- آناتومی سیستم صفراوی ۳

۱-۱-۳- جریان صفرا ٤

۱-۱-٤- ترشح و تنظیم جریان صفرا ٥

۱-۱-٥- نمک‌های صفراوی و چرخه روده‌ای- کبدی ٦

۱-۱-٦- بیلی‌روبین ۷

۱-۲- کلستاز ۸

۱-۲-۱- تعریف ۸

۱-۲-۲- اثرات کلستاز ۹

۱-۲-۳- علل شایع کلستاز ۹

۱-۲-٤- انواع کلستاز ۱۰

۱-۲-٤-۱-کلستاز خارج کبدی ۱۰

۱-۲-٤-۲-کلستاز داخل کبدی ۱۱

۱-۲-٥- عوارض کلستاز ۱۲

۱-۳- اضطراب ۱٤

۱-۳-۱- علایم شایع اضطراب ۱٥

۱-۳-۲- علل بروز اضطراب ۱٦
۱-۳-۳- انواع اختلالات اضطرابی ۱۷
۱-۳-۳-۱- اختلال هراس ۱۸
۱-۳-۳-۲- اختلال اضطراب فراگیر یا منتشر ۱۸
۱-۳-۳-۳- ترس‌های ساده ۱۸
۱-۳-۳-٤- اختلال اضطراب اجتماعی ۱۹
۱-۳-۳-۵- اختلال تنش‌زای پس از رویداد ۱۹
۱-۳-۳-٦- اختلال وسواس ۲۰
۱-۳-٤- درمان اضطراب ۲۰
۱-۳-۵- عملکرد فیزیولوژیکی و رفتاری اضطراب ۲۱
۱-٤- میانجی‌های عصبی دخیل در اضطراب ۲۱
۱-٤-۱- سروتونین ۲۲
۱-٤-۲- گابا (GABA) ۲۲
۱-٤-۳- نورآدرنالین ۲٤
۱-٤-٤- گلوتامات ۲۵
۱-٤-۵- استیل‌کولین ۲٦
۱-٤-٦- هیستامین ۲٦
۱-٤-۷- هورمون آزاده کننده کورتیکوتروپین (CRH) ۲۷
۱-٤-۸- کوله سیستوکینین (CCK) ۲۸
۱-٤-۹- ملاتونین ۲۸
۱-٤-۱۰- نیتریک اکساید ۲۹
۱-٤-۱۱- اوپیوئیدها ۳۰
۱-٤-۱۱-۱- پپتیدهای اپیوئیدی مغز ۳۰
۱-٤-۱۱-۲- ساختمان شیمیایی ۳۱
۱-٤-۱۱-۳- نقش آندورفین‌ها ۳۱
۱-٤-۱۱-٤- آنتاگونیست‌های اپیوئیدی ۳۳

۱-٤-۱۱-٥- گیرنده‌های اپیوئیدی ۳٤
۱-٤-۱۱-٦- پراکندگی گیرنده‌های اُپیوئیدی ۳٤
۱-٤-۱۱-۷- نقش اپیوئیدها به عنوان میانجی عصبی..... ۳٥
۱-٤-۱۱-۸- ساختار و عملکرد گیرنده‌های اپیوئیدی ۳٥
۱-٤-۱۱-۹- محل عمل اپیوئیدها در سلول‌های عصبی..... ۳٦
۱-٤-۱۱-۱۰- اپیوئید و مهار آزادسازی میانجی عصبی ۳۷
۱-٤-۱۱-۱۱- کاهش ورود کلسیم..... ۳۸
۱-٤-۱۱-۱۲- افزایش خروج پتاسیم ۳۹
۱-٤-۱۱-۱۳- مهار آدنیلات سیکلاز ۳۹
۱-٤-۱۱-۱٤- اپیوئیدها و اضطراب ۳۹
۱-٤-۱۲- دوپامین ٤۰
۱-٤-۱۲-۱- بیوسنتز دوپامین ٤۱
۱-٤-۱۲-۲- ذخیره و آزادسازی دوپامین ٤۳
۱-٤-۱۲-۳- غیر فعال شدن دوپامین ٤٤
۱-٤-۱۲-٤- گیرنده‌های دوپامینی ٤٥
۱-٤-۱۲-٥- ساختار گیرنده‌های دوپامینی ٤٦
۱-٤-۱۲-٦- انواع گیرنده‌های دوپامینی ٤۸
۱-٤-۱۲-۷- گیرنده‌های شبه D_1 ..... ٤۹
۱-٤-۱۲-۸- گیرنده‌های شبه D_2 ..... ٥۰
۱-٤-۱۲-۹- اتورسپتورهای دوپامینی ٥۲
۱-٤-۱۲-۱۰- مسیر انتقال پیام دوپامینی ٥۳
۱-٤-۱۲-۱۰-۱- آدنیلیل سیکلاز ٥۳
۱-٤-۱۲-۱۰-۲- کانال‌های کلسیمی و پتاسیمی ٥۳
۱-٤-۱۲-۱۰-۳- آراشیدونیک اسید ٥٤
۱-٤-۱۲-۱۱- آگونیست و آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامین ٥٤
۱-٤-۱۲-۱۲- دوپامین و اضطراب..... ٥٥

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱- حیوانات مورد آزمایش ۵۷

۲-۲- دستگاه‌ها، ابزارها و مواد مورد نیاز ۵۸

۲-۳- داروها ۶۰

۲-٤- جراحی کلستاز ۶۰

۲-۵- مدل سنجش رفتار ۶۲

۲-۶- روش و ابزار گردآوری اطلاعات ۶٤

۲-۷- گروه‌های آزمایشی ۶٤

۲-۸- برش‌های بافتی کبد و بررسی تغییرات بافتی ایجاد شده توسط کلستاز ۶۸

۲-۹- آنالیز شیمیایی آنزیم‌های کبد ۶۹

۲-۱۰- ملاحظات اخلاقی ۷۰

فصل سوم: نتایج

۳-۱- نتایج گروه‌های آزمایشی ۷۲

۳-۱-۱- بررسی تأثیر زمان بر رفتارهای اضطرابی در موش‌های صحرایی کلستاز شده ۷۲

۳-۱-۲- اثر مورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی کلستاز شده ۷۶

۳-۱-۳- اثر نالوکسان بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی کلستاز شده ۷۹

۳-۱-٤- تأثیر مقدار بی‌اثر نالوکسان بر رفتارهای شبه اضطرابی‌زدای القاء شده توسط مقدار بی‌اثر مورفین در موش‌های صحرایی کلستاز شده ۸۲

۳-۱-۵- اثر ۲۳۳۹۰SCH بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی کلستاز شده ۸۵

۳-۱-۶- اثر سولپیراید بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی کلستاز شده ۸۸

۳-۱-۷- اثر آپومورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی ۹۰

۳-۱-۸- اثر ۲۳۳۹۰SCH یا سولپیراید بر رفتارهای شبه اضطرابی القاء شده توسط آپومورفین در موش‌های صحرایی کلستاز شده ۹٤

۳-۲- نتایج بررسی بافت کبد ۹۷

۳-۳ مطالعه مقاطع میکروسکوپی به منظور شمارش سلول‌های کبدی ۱۰۰

۳-٤- نتایج آنالیز شیمیایی خون موش‌های کلستاز شده ۱۰۱

فصل چهارم: بحث

٤-١ بحث ١٠٣
٤-٢- نتیجه گیری ١١٢
٤-٣- پیشنهادات ١١٢
٤-٤- منابع و مأخذ ١٠٠

فهرست اشکال

فصل اول: مروری بر منابع

۱-۱- کبد موش صحرایی.....۳

۱-۲- مسیر دفع بیلی‌روبین.....۷

۱-۳- ساختار شیمیایی پپتیدهای اپیوئیدی.....۳۱

۱-٤- ساختمان شیمیائی مورفین و نالوکسان.....۳۳

۱-۵- گیرنده‌های اپیوئیدی، گیرنده مو، گیرنده دلتا و گیرنده کاپا.....۳٤

۱-٦- ساختار غشائی گیرنده‌های اپیوئیدی.....۳۵

۱-۷- گیرنده اپیوئیدی و فرآیندهای درون سلولی.....۳۵

۱-۸- تأثیر تحریکی و مهاری پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی اپیوئیدها.....۳٦

۱-۹- ساختمان دوپامین.....٤۰

۱-۱۰- مسیر سنتز دوپامین.....٤۱

۱-۱۱- دیاگرام مسیر سنتز دوپامین.....٤۱

۱-۱۲- مسیر غیر فعال شدن دوپامین.....٤۳

۱-۱۳- ساختمان گیرنده دوپامینی.....٤٦

۱-۱٤- انواع گیرنده های دوپامینی.....٤۷

۱-۱۵- آگونیست و آنتاگونیست‌های دوپامینی.....۵۳

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱- نمایی از وضعیت نگهداری موش‌های صحرایی.....۵۷

۲-۲- ترازو جهت توزین موش‌ها.....۵۹

۲-۳- ترازوی دیجیتال جهت توزین دارو.....۵۹

۲-٤- مراحل کلستاز.....٦۱

۲-۵- ماز بعلاوه شکل مرتفع.....۶۲

فصل سوم: نتایج

۳-۱- مقاطع بافتی کبد نرمال.....۹۸
۳-۲- مقاطع بافتی کبد هفت روز پس از کلستاز.....۹۸
۳-۳- مقاطع بافتی کبد سیزده روز پس از کلستاز.....۹۹
۳-٤- مقاطع بافتی کبد بیست و یک روز پس از کلستاز.....۹۹

فهرست نمودارها

فصل سوم: نتایج

۳-۱- تأثیر زمان بر رفتارهای اضطرابی در موش‌های صحرایی کلستاز ۷ روز..... ۷٤

۳-۲- تأثیر زمان بر رفتارهای اضطرابی در موش‌های صحرایی کلستاز ۱۰ و ۱۳ روز..... ۷۵

۳-۳- اثر مورفین بر رفتارهای شبه اضطرابی در حضور یا فقدان کلستاز..... ۷۸

۳-٤- اثرنالوکسان بر رفتارهای شبه اضطرابی در حضور یا فقدان کلستاز..... ۸۱

۳-۵- اثر نالوکسان بر مورفین القاء کننده رفتاراضطراب‌زدا در موش‌های صحرایی کلستاز شده..... ۸٤

۳-٦- اثر SCH23390 بر رفتارهای جستجوگرانه در موش‌های کلستاز شده..... ۸۷

۳-۷- اثر سولپیراید بر رفتارهای جستجوگرانه در موش‌های کلستاز شده..... ۹۰

۳-۸- اثر آپومورفین بر رفتارهای جستجوگرانه در موش‌های صحرایی..... ۹۳

۳-۹- اثر SCH23390 یا سولپیراید بر رفتارهای شبه اضطرابی القاء شده توسط آپومورفین در موش‌های صحرایی کلستاز شده..... ۹٦

فهرست جداول

فصل سوم: نتایج

۳-۱- کلستاز ۷ روز..... ۷۳

۳-۲- کلستاز ۱۰ روز..... ۷۳

۳-۳- کلستاز ۱۳ روز..... ۷۳

۳-٤- مقادیر مختلف مورفین..... ۷۷

۳-۵- مقادیر مختلف مورفین همراه با کلستاز ۱۰ روز..... ۷۷

۳-٦- مقادیر مختلف نالوکسان..... ۸۰

۳-۷- مقادیر مختلف نالوکسان همراه با کلستاز ۱۳ روز..... ۸۰

۳-۸- مقادیر مختلف مورفین و نالوکسان همراه با کلستاز ۱۰ روز..... ۸۳

۳-۹- مقادیر مختلف SCH 23390..... ۸٦

۳-۱۰- مقادیر مختلف SCH 23390 همراه با کلستاز ۱۳ روز..... ۸٦

۳-۱۱- مقادیر مختلف سولپیراید..... ۸۹

۳-۱۲- مقادیر مختلف سولپیراید همراه با کلستاز ۱۳ روز..... ۸۹

۳-۱۳- مقادیر مختلف آپومورفین..... ۹۲

۳-۱٤- مقادیر مختلف آپومورفین و SCH 23390 یا سولپیراید همراه با کلستاز ۱۰ روز..... ۹۵

۳-۱۵- مقادیر مختلف آپومورفین و سولپیراید همراه با کلستاز ۱۰ روز..... ۹۵

۳-۱٦- بررسی بافت کبد با استفاده از سیستم امتیازدهی نودل..... ۹۷

۳-۱۷- نتایج تحلیل آماری تعداد سلولهای کبدی در گروه‌های کنترل و کلستاز..... ۱۰۰

۳-۱۸- اثر کلستاز بر میزان تغییرات آنزیم‌های کبدی سیزده روز پس از کلستاز..... ۱۰۱

فصل اول

مروری بر منابع

۱-۱- آناتومی و فیزیولوژی کبد و سیستم صفراوی

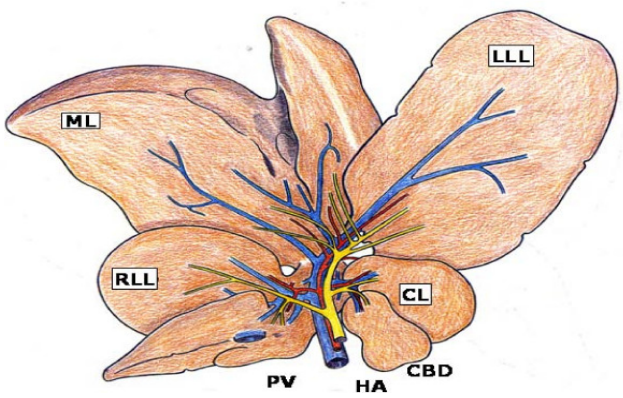
۱-۱-۱- کبد

کبد بزرگترین غده در بدن است که در سمت راست شکم زیر دیافرگم قرار دارد. کبد دارای چهار سطح می‌باشد. سطح فوقانی، چپ و راست که کبد را محدب می سازد و سطح تحتانی که صاف ولی نامنظم است. در این سطح ناف کبد وجود دارد که محل ورود عروق است. کبد حدوداً ۱۵۰۰ گرم وزن داشته و به چهار لوب تقسیم می‌شود (شکل۱-۱). لایه نازکی از بافت پیوندی (کپسول گلایسون)، هر لوب را در بر گرفته که به داخل هر لوب نیز نفوذ کرده و توده کبدی را به واحد های کوچکی به نام لوبول تقسیم می‌کند. خون وارده به کبد معمولاً از ۲ منبع است. تقریباً ۷۵٪ خون از ورید پورت (ورید مرکزی کبد) به کبد وارد می‌شود که از دستگاه گوارش تخلیه شده و غنی از مواد مغذی است. بقیه خون بوسیله شریان کبدی وارد کبد می‌شود و غنی از اکسیژن است.

کبد ساخت، ذخیره، تغییر و ترشح مقدار زیادی از مواد متابولیکی را به عهده دارد. سلول‌های کبدی (هپاتوسیست‌ها[1]) اعمال مختلفی را در کبد به عهده دارند. کبد خون غنی از مواد غدایی را از دستگاه گوارش دریافت می‌کند، سپس آن‌ها را ذخیره کرده و یا به شکل مواد شیمیایی تغییر می‌دهد که در جای دیگری از بدن جهت بر طرف کردن نیازهای متابولیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

کبد بویژه در تنظیم سطح گلوکز و متابولیسم پروتئین اهمیت دارد. این غده صفرا را ساخته و ترشح می‌کند که نقش عمده‌ای در هضم و جذب چربی‌ها در دستگاه گوارش دارد. همچنین مواد زائد خون را می‌گیرد و آن‌ها را به صفرا ترشح می‌کند. صفرای تولید شده موقتاً در کیسه صفرا ذخیره می‌شود تا اینکه برای هضم لازم شود که در این موقع کیسه صفرا خالی شده و صفرا وارد روده می‌شود (Hall, J.E., 2011;. Barrett, K.E., et al., 2010).

1-Hepatocyte



شکل۱-۱- کبد موش صحرایی. کبد موش صحرایی از چهار لوب تشکیل شده است، لوب میانی، لوب چپ جانبی، لوب راست جانبی، و لوب دمی. موش صحرایی فاقد کیسه صفرا می‌باشد (Aller, M. A., et al., 20098).

Median (ML), Left Lateral (LLL), Right Lateral (RLL) and Caudate (CL). CBD, Common Bile Duct; HA, Hepatic Artery; PV, Portal Vein.

۱-۱-۲- آناتومی سیستم صفراوی

کوچکترین مجاری صفراوی که کانالیکول[1] نامیده می‌شوند درون لوبول‌های کبد قرار دارند. این شبکه کانالیکولی داخل لوبولی، به داخل مجاری صفراوی انتهایی و داکتول‌ها (کانال‌های هرینگ[2]) تخلیه می‌شود که این‌ها نیز به مجاری بزرگتری به نام مجاری صفراوی بین لوبولی می‌ریزند. این مجاری صفراوی بین لوبولی بهمراه شاخه‌ای از شریان کبدی و ورید پورت، تریاد پورتال را می‌سازند که این مجراها به هم پیوسته و مجاری صفراوی سپتال را ایجاد می‌کنند.

این مجاری ترشحات را دریافت و آن‌ها را به مجراهای بزرگتر صفراوی حمل می‌کنند که در نهایت در ناف کبد به یکدیگر می‌پیوندند و تشکیل مجرای کبدی مشترک را می‌دهند. مجرای کبدی از کبد و مجرای سیستیک از کیسه صفرا (به شکل S) به هم ملحق شده و مجرای صفراوی مشترک یا کلدوک را تشکیل می‌دهند که در نهایت با مجرای پانکراتیک محتویات خود را به

1-Canaliculus
2-Canals of Herring

آمپول واتر ریخته و به دئودنوم وارد می‌شوند. در بخش انتهایی مجرای صفراوی مشترک اسفنکتر ادی قرار دارد.

کیسه صفرا، کیسه‌ای گلابی شکل است که در زیر لوب راست کبد قرار دارد. ۱۰-۷ سانتیمتر طول داشته و وظیفه تغلیظ و نگهداری صفرا را به عهده دارد. کیسه صفرا دارای ته، تنه و گردن است. تنه کیسه صفرا به گردن باریکی منتهی می‌شود که به طرف مجرای سیستیک امتداد می‌یابد (Hall, J.E., 2011;. Barrett, K.E., et al., 2010).

۱-۱-۳- جریان صفرا

سرعت ترشح صفرا از سلول‌های کبدی ۵۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌لیتر در روز می‌باشد. قسمت اعظم حجم صفرا از ترشح فعال نمک‌های صفراوی به درون کانالیکول‌های صفراوی ناشی می‌شود. سدیم، پتاسیم و آب به صورت غیرفعال برای حفظ اسمولالیته و تعادل الکتریکی به‌دنبال نمک‌های صفراوی حرکت می‌کنند. لسیتین و کلسترول با سرعتی متناسب با تغییرات برون‌ده نمک‌های صفراوی وارد کانالیکول‌ها می‌شوند. بیلی‌روبین و سایر مواد موجود در صفرا به صورت فعال و از طریق سیستم انتقالی متفاوت با سیستم انتقال نمک‌های صفراوی از سلول‌های کبدی ترشح می‌شوند.

مایعی غنی از بیکربنات توسط سلول‌های استوانه‌ای مجاری به آنچه که قبلاً در کانالیکول ساخته شده اضافه می‌شود. در فواصل زمانی بین وعده‌های غذائی، صفرا در کیسه صفرا ذخیره شده و غلظت آن افزایش پیدا می‌کند (Hall, J.E., 2011;. Barrett, K.E., et al., 2010).

۱-۱-٤- ترشح و تنظیم جریان صفرا

سه عامل جریان صفرا را تنظیم می‌کنند: ترشح کبدی، انقباض کیسه صفرا و مقاومت اسفنکتر ادی. پس از هر وعده غذا، کیسه صفرا منقبض شده و اسفنکتر باز می‌شود، و هربار که فشار داخل مجرا از مقاومت اسفنکتر بیشتر می‌شود، صفرا به‌طور متناوب به درون دوازدهه تخلیه می‌گردد.

بهترین محرک فیزیولوژیک برای انقباض کیسه صفرا و باز شدن اسفنکتر پس از غذا، کوله‌سیستوکینین[1] است ولی تحریکات واگ نیز عمل آن را تسهیل می‌کنند. CCK در اثر وجود چربی یا محصولات ناشی از تجزیه چربی در درون فضای روده، از مخاط روده کوچک به درون جریان خون آزاد می‌شود. آمینواسیدها و پلی‌پپتیدهای کوچک محرک‌های ضعیف‌تری هستند، و کربوهیدرات‌ها بی‌تأثیر می‌باشند. به‌هنگام غذاخوردن به‌دلیل چرخش نمک‌های صفراوی در چرخه روده‌ای- کبدی و اثر تحریکی CCK و سکرتین بر ترشح صفرا از مجاری، جریان صفرا شدت پیدا می‌کند. سکرتین که از سلول‌های دوازدهه آزاد می‌گردد، اثر مهاری خفیفی روی حرکات قسمت اعظم لوله گوارش دارد و موجب پیشبرد ترشح لوزالمعده‌ای بی کربنات می‌شود که به نوبه خود به خنثی کردن اسید در روده‌ی باریک کمک می کند. همچنین در تسریع عمل هورمون کوله‌سیستوکینین و جلوگیری از تخلیه معده نقش دارد. علاوه بر اثر تحریک کننده ی قوی اسیدهای صفرا در ایجاد ترشح صفرا، هورمون سکرتین نیز ترشحات صفرا را افزایش می‌دهد و گاهی نیز میزان ترشح صفرا را برای چندین ساعت پس از مصرف یک وعده غذا به بیش از ۲ برابر می‌رساند. در فواصل زمانی بین وعده‌های غذائی، موتیلین که از سلول‌های دوازدهه در جریان گرسنگی بطور چرخه ای رها می‌شود و محرک نیرومندی برای انقباض ماهیچه های صاف مجاری است، باعث تخلیه نسبی و متناوب کیسه صفرا می‌شود (Barrett, et al., 2010 .(Hall, J.E., 2011;. K.E.,

1-Cholecystokinin (CCK)

۱-۱-۵- نمک‌های صفراوی و چرخه روده‌ای- کبدی

نمک‌های صفراوی، لسیتین و کلسترول حدود ٪۹۰ از مواد جامد صفرا را تشکیل می‌دهند و ۱۰ درصد بقیه عبارتند از بیلی‌روبین، اسیدهای چرب و نمک‌های غیرآلی. صفرای موجود در کیسه صفرا حاوی ۱۰ درصد مواد جامد است.

نمک‌های صفراوی مولکول‌های استروئیدی هستند که در سلول‌های کبدی از کلسترول ساخته می‌شوند. دو نمک صفراوی اولیه، کولات[1] و کتو داکسی کولات[2] در کبد ساخته می‌شوند. این نمک‌ها قبل از آنکه به داخل صفرا ترشح شوند، با اسیدهای آمینه گلیسین یا تورین که از مشتقات سیستئین است، کونژوگه شده و حلالیت آن‌ها در آب افزایش پیدا می‌کند. باکتری‌های روده‌ای این ترکیبات را به نمک‌های صفراوی ثانویه یعنی داکسی‌کولات و لیتوکولات تبدیل می‌کنند. داکسی‌کولات بازجذب شده و وارد صفرا می‌شود، ولی لیتوکولات[3] نامحلول است و با مدفوع دفع می‌شود.

عملکرد نمک‌های صفراوی عبارتند از: ۱- تحریک جریان صفراوی، ۲- انتقال چربی‌ها ۳- اتصال به یون‌های کلسیم در صفرا. مولکول‌های اسید صفراوی آمفی‌پاتیک هستند یعنی قطب‌های هیدروفیل و هیدروفوب دارند. این اسیدها در صفرا تجمعات چند مولکولی به نام میسل را تشکیل می‌دهند که در آن‌ها قطب‌های هیدروفیل به‌سمت محیط آبی قرار می‌گیرند. مولکول‌های لسیتین که نوعی چربی قطبی ولی نامحلول در آب است، ساختمان‌های دولایه هیدراته‌ای به‌نام وزیکول را می‌سازند و این وزیکول‌ها نیز به میسل‌های متشکل از اسیدهای صفراوی پیوسته و میسل‌های مختلط را تشکیل می‌دهند. میسل‌های مختلط در مقایسه با میسل‌های صفراوی خالص ظرفیت بیشتری برای حمل چربی دارند.

نمک‌های صفراوی در تمام طول ژژونوم درون روده باقی می‌مانند و در هضم و جذب چربی شرکت می‌کنند. با رسیدن به قسمت دیستال روده کوچک، این نمک‌ها از طریق سیستم انتقال فعالی که در ۲۰۰ سانتی‌متر انتهائی ایلئوم وجود دارد بازجذب می‌شوند. بیش از ٪۹۵ از

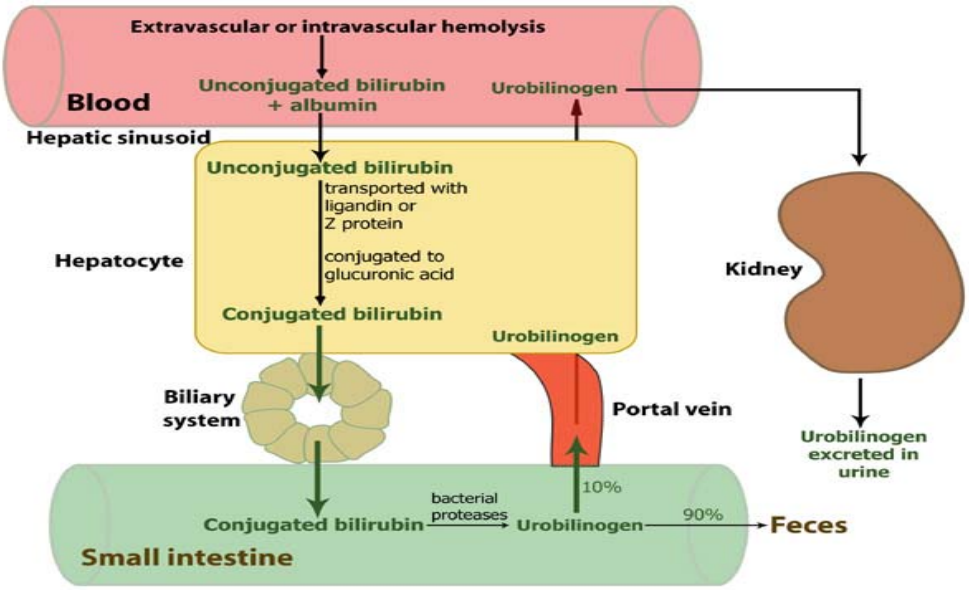
1-Cholate
2-Keto Deoxycholate
3-Litocholate

نمک‌های صفراوی که از ژژونوم به ایلئوم می‌رسند، با این فرآیند به خون وریدی پورتال انتقال پیدا می‌کنند و نمک‌های باقی‌مانده و جذب نشده وارد کولون شده و به نمک‌های صفراوی ثانویه تبدیل می‌شوند. به‌طور طبیعی حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد از ذخیره نمک‌های صفراوی در طی یک روز از مدفوع دفع می‌شود که با سنتز کبدی جبران می‌گردد (Hall, Barrett, K.E., et al., 2010 .(J.E., 2011;.

۱-۱-٦- بیلی‌روبین

روزانه حدود ۲۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم بیلی‌روبین در صفرا دفع می‌شود که ۷۵ درصد آن از تجزیه گلبول‌های قرمز در سیستم رتیکولواندوتلیال و ۲۵ درصد از چرخه هِم کبدی و هموپروتئین‌ها منشاء می‌گیرد. بیلی‌وردین، اولین پیگمانی که از هِم ساخته می‌شود، احیاء شده و به بیلی‌روبین غیرکونژوگه تبدیل می‌گردد. بیلی‌روبین غیرکونژوگه در آب نامحلول است و به‌صورت متصل به آلبومین در پلاسما منتقل می‌شود.

سلول‌های کبدی بیلی‌روبین غیرکونژوگه را از جریان خون می‌گیرند، آن را با اسید گلوکورونیک کونژوگه کرده و بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید را می‌سازند که همان بیلی‌روبین مستقیم محلول در آب است. در درون صفرا، بیلی‌روبین کونژوگه عمدتاً به‌همراه میسل‌های چربی انتقال می‌یابد. بیلی‌روبین پس از ورود به روده توسط باکتری‌های روده‌ای به ترکیبات متعددی به‌نام اوروبیلینوژن‌ها احیاء می‌شود. این ترکیبات سپس اکسیده شده و به اوروبیلین‌های رنگدانه‌دار تبدیل می‌گردند (شکل ۱-۲) (Hall, J.E., 2011;. Barrett, K.E., et al., 2010).



شکل ۱-۲- مسیر دفع بیلی‌روبین. بیلی‌روبین گونژوگه شده در کبد، در روده به اوروبیلینوژن تبدیل می‌شود که ۹۰ در صد آن از طریق مدفوع دفع شده و ۱۰ درصد بقیه از طریق سیاهرگ باب به کبد رفته و پس از ورود به خون توسط کلیه‌ها دفع می شود (Lutin, A., 2012).

۱-۲- کلستاز

۱-۲-۱- تعریف

کلستاز[1] از نظر فیزیولوژیک به توقف یا کاهش جریان صفرا در مجاری صفراوی گفته می‌شود (Reyes, H., and Simon, F. R., 1993). این بیماری ممکن است در اثر انسداد مجاری و جریان ناقص صفرا مانند وجود سنگ و تومور و یا به دلیل اختلال در تشکیل صفرا توسط هپاتوسیت‌ها و سلول‌های مجاری مانند نقص ژنتیکی، آنومالی‌های مختلف مادرزادی و اثر زیان‌آور برخی داروها ایجاد شود (Trauner, M., 1997; Trauner, M., et al., 1999; Bergasa, N. V., and Boyella, V. D., 2008). اثرات اولیه شامل، تجمع صفرا داخل سرم (که در غلظت‌های بالا سمی است) و کاهش ترشح صفرا به داخل روده می‌باشد که منجر به

1-Cholestasis