

علاقة الدهون وبعض البروتينات بأمراض حصى المرارة

صبا زكي محمود

حواء محمد مرعي

جامعة الموصل كلية العلوم قسم الكيمياء

(قدم للنشر في ٦/٩/٢٠٢٢ ، قبل للنشر في ٩/١١/٢٠٢٢)

الخلاصة:

حصوات المرارة عبارة عن كتل حجرية غير طبيعية تتشكل في المرارة أو القنوات الصفراوية الكبدية ونادراً ما تهاجر إلى القناة الصفراوية أو الأمعاء. يمكن أن تتأثر المرارة بالتهصي الصفراوي ، والذي يتكون من مواد غير قابلة للذوبان (عادة الكوليسترول أو البيليروبين) بسبب تكسر الهيموكلوبين ؛ أو من مواد أخرى في الصفراء تشكل بلورات في المرارة وتتحول إلى حصوات صلبة.

بدأت الدراسة في الشهر التاسع من عام ٢٠٢١ واستمرت حتى الشهر الخامس من عام ٢٠٢٢. تم جمع (١١٠) عينة من مصل الدم (٦٠ عينة للمرضى و ٥٠ عينة للأصحاء) بعد صيام المريض لمدة لا تقل عن (١٢) ساعة من غرف العمليات (قبل إجراء الجراحة) في مستشفيات الزهراوي والسلام التعليمية في الموصل. أما مجموعة السيطرة فقد جمعت عينات الدم بعد توجيهه المتبرع للصيام ايضاً ، وأخذت لهم الموجات فوق الصوتية (السونار) من قبل أطباء متخصصين في المستشفيات المذكورة اعلاه بالإضافة الى مستشفى ابن سينا. تم تقسيم العينات إلى مجموعتين على النحو التالي: المجموعة الأولى هم من مرضى التهصي الصفراوي تم تشخيصهم من قبل أطباء متخصصين من الذكور والإناث ومن مختلف الأعمار .

أما المجموعة الثانية فهي مجموعة السيطرة وشملت جمع عينات مصل دم تم الحصول عليها من أفراد أصحاء بعد التأكد من سلامتهم من كلا الجنسين شرط ان تكون متقاربة من عمر المجموعة الأولى.

اشملت الدراسة قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية في مصل الدم لمجموعتي المرضى والسيطرة، والمتغيرات المقاسة هي (مستوى البروتين الكلي TP والألبومين والكلوبيولين والكوليسترول CHO والدهون الثلاثية TG والبروتين الدهني مرتفع الكثافة HDL والكلوتاثاينون GSH والمالوندايالديهايد MDA والبيليروبين BIL وفيتامين C والحديد Fe). الكلمات المفتاحية: المرارة - البروتين الكلي - الكوليستيرول - الكلوتاثاينون - الحديد.

The relationship of fats and some proteins to gallstone diseases

Hawa Mohammed Marie

Saba Zaki Mahmmod

University of Mosul, College of Science, Department of Chemistry

Abstract:

Gallstones are abnormal stone masses that form in the gallbladder or hepatic bile ducts and rarely migrate into the bile duct or intestine. The gallbladder can be affected by cholelithiasis, which consists of insoluble substances (usually cholesterol or bilirubin) due to the breakdown of hemoglobin; Or from other substances in the bile that form crystals in the gallbladder and turn into solid stones

The study began in the ninth month of 2021 and continued until the fifth month of 2022. (110) blood serum samples were collected (60 samples for patients and 50 samples for healthy controls) after the patient fasted for a period of no less than (12) hours from the operating rooms (before Surgery was performed at Al-Zahrawi and Al-Salam Teaching Hospitals in Mosul. As for the control group, blood samples were collected after the donor was instructed to fast as well, and an ultrasound was taken for them by specialized doctors in the hospitals mentioned above in addition to Ibn Sina Hospital. The samples were divided into two groups as follows: The first group consisted of patients with cholelithiasis who were diagnosed by male and female specialist doctors of different ages

The second group was the control group, which included collecting blood serum samples obtained from healthy individuals from both sexes after ensuring their safety, provided that they were close in age to the first group

The study included measuring some biochemical variables in the blood serum of both patient and control groups. The measured variables are (the level of total protein TP, albumin, globulin, cholesterol (CHO), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), bilirubin (BIL), vitamin C, and iron (Fe

Keywords: gallbladder - total protein - cholesterol - glutathione – iron

الهدف من البحث :

كان الهدف من الدراسة هو معرفة مدى تأثير مستويات بعض البروتينات في مصلى دم مرضى حصوات المرارة ومقارنتها بمجموعة السيطرة وقياس مستوى الدهون ثم ايجاد مدى تأثير عوامل الأكسدة ومضادات الأكسدة على مرض حصوات المرارة بالإضافة الى تقدير مستوى تركيز فيتامين C والحديد في مصلى دم المرضى بعد مقارنتها بمجموعة السيطرة.

المقدمة:

المرارة Gallbladder عبارة عن كيس على شكل كمثرى ، يقع عادة تحت النصف الأيمن ، خلف طرف الغضروف الضلعي التاسع. في ضوء التقييمات السريرية والتصويرية تتمثل وظيفة المرارة في التركيز وتوفير خزان للصفراء. يتم الحفاظ على صحة المرارة من خلال نشاط العصب المبهم الناجم عن الكوليسيستوكينين المنطلق من الغشاء المخاطي في الاثني عشر اثناء التغذية في تقلص المرارة والذي يقلل من الضغط على العضلة العاصرة (1). حصوات المرارة Gallstones عبارة عن كتل حجرية غير طبيعية تتشكل في المرارة أو القنوات الصفراوية الكبدية ونادرًا ما تهاجر إلى القناة الصفراوية أو الأمعاء. يمكن أن تتأثر المرارة بالتهصي الصفراوي ، والذي يتكون من مواد غير قابلة للذوبان (عادة الكوليسترول أو البيليروبين) بسبب تكسر الهيموكلوبين ؛ أو من مواد أخرى في الصفراء تشكل بلورات في المرارة وتتحول إلى حصوات صلبة. تحدث حصى المرارة في ٧٪ من الذكور و ١٥٪ من الإناث والذين تتراوح أعمارهم بين ١٨-٦٥ عامًا ، مع انتشار إجمالي بنسبة ١١٪ في الأفراد الذين تقل أعمارهم عن ٤٠ عامًا ، وهناك الكثير من الجدل حول دور النظام الغذائي في مرض حصوات الكوليسترول(1).

تعد تراكيز البروتين والدهون الصفراوية العالية من عوامل الخطر لتكوين حصى المرارة لما لهم تأثير مباشر في تكوين حصى المرارة عن طريق تجمع وتكتل الدهون الصفراوية عند ارتفاع تركيزها مما يؤدي الى تكوين حصوات المرارة (2) . يفرز الكبد نسبة زائدة من الكوليسترول بالإضافة إلى ان هناك تعبئة سريعة للكوليسترول من مخازن الأنسجة الدهنية في حالة الصيام المرتبط بالنظم الغذائية المقيدة بشدة بالدهون حيث نجد ان تقلص المرارة يقل ويساعد ركود المرارة المصاحب على تكوين حصى المرارة. هناك ثلاث مراحل لتشكل الحصوة ، مرحلة التشبع الفائق ، هذه المرحلة يتم فيها النشوء والتجمع. ترتبط التغيرات النووية في تكوين الصفراء ارتباطاً وثيقاً باضطرابات التمثيل الغذائي للدهون في الكبد. ومع ذلك ، أثناء تكوين حصى الكوليسترول في المرارة هناك روابط مختلفة في اضطراب التمثيل الغذائي لكوليسترول البروتين الدهني. الدهون الثلاثية عبارة عن استرات الأحماض الدهنية من الكسرين ، كل منها يحتوي على ثلاثة أحماض دهنية مختلفة حيث تعمل أنواع الأكسجين التفاعلية على تحلل الدهون المتعددة غير المشبعة ، وتشكيل المالونديالديهيد. هذا المركب هو أدهايد تفاعلي وهو واحد من العديد من الأنواع المتفاعلة للكهرباء التي تسبب الإجهاد

السام في الخلايا. يستخدم إنتاج هذا الألدهايد كمؤشر حيوي لقياس مستوى الإجهاد التأكسدي في الكائن الحي. هو محفز قوي لإفراز الميوسين بواسطة خلايا المرارة الظهارية(3).

المواد وطرق العمل:

النماذج المستخدمة:

جمعت نماذج الدم من النساء والرجال "المرضى والأصحاء" من مستشفى السلام التعليمي ومستشفى ابن سينا التعليمي ومستشفى الزهراوي الأهلي (بعد أخذ الموافقة من كل من جامعة الموصل/ كلية التربية للبنات ودائرة صحة نينوى والطبيب المختص والمريض نفسه) ثم تم تدوين جميع المعلومات في استمارة استبيان خاصة وتم اجراء الجزء العملي في مختبرات قسم الكيمياء/ كلية العلوم جامعة الموصل، ومستشفى السلام التعليمي ومستشفى ابن سينا التعليمي وللفترة من شهر ايلول لسنة ٢٠٢١ الى شهر كانون الثاني لسنة ٢٠٢٢.

تم جمع (٦٠) نموذج دم من مرضى مصابين بحصى المرارة (من قسم العمليات) في المستشفيات المذكورة اعلاه تحت اشراف اطباء مختصين وكانت اعمارهم تتراوح بين (١٦ - ٧٦) سنة. كذلك تم جمع (٥٠) عينة دم بعد الصيام لمدة ١٢ ساعة واخذ السونار لهم في مستشفى السلام التعليمي ومستشفى ابن سينا التعليمي وتحت اشراف اطباء مختصين ايضاً وبفئات عمرية مقارنة لمجموعة المرضى.

سحب حوالي (٨ مل) من دم المرضى و(١٠ مل) من الأصحاء ، من الوريد بعد تعقيم منطقة السحب ووضع في انابيب زجاجية جافة ونظيفة تحتوي على مادة جيلاتينية لكي تفصل الجزء المتخثر من المصل ، ثم السماح للدم بالتجلط لمدة (10-15) دقيقة في حمام مائي عند درجة حرارة (37°C) ثم اجريت عملية الطرد المركزي بسرعه (3000×g) لمدة (10) دقائق لكي يتم فصل الجزء المتخثر من الدم، واخيراً تم فصل مصل الدم Serum عن الجزء المتخثر باستعمال ماصة دقيقة Micropipette للقياس ونقل الى أنابيب جافة ونظيفة لغرض استخدامه في قياس المتغيرات الحيوية .

تقدير تركيز البروتين الكلي في مصل الدم

تم تقدير فعالية البروتين الكلي باستخدام المحاليل الجاهزة Kit من شركة Giese Diagnostics الايطالية المنشأ وباستخدام جهاز Smart 150 (Chemistry Autoanalyzer).

تقدير تركيز الالبومين في مصل الدم

تم تقدير فعالية البروتين باستخدام المحاليل الجاهزة Kit من شركة Giese Diagnostics الايطالية المنشأ وباستخدام جهاز Smart 150 (Chemistry Autoanalyzer)

تقدير تركيز الكلوبولين الكلي في مصل الدم

تم تقدير الكلوبولين الكلي في مصل الدم تبعاً للمعادلة الآتية :

$$\text{Conc.Globulin} = \text{Conc.Total Protein} - \text{Conc.Albumin} \quad (4)$$

تقدير تركيز الكوليسترول الكلي في مصل الدم

Giese Diagnostics تم تقدير مستوى الكوليسترول الكلي باستخدام المحاليل الجاهزة Kit من شركة

الايطالية المنشأ وباستخدام جهاز Smart 150 (Chemistry Autoanalyzer)

تقدير تركيز الدهون الثلاثية في مصل الدم

Giese Diagnostics تم تقدير مستوى الدهون الثلاثية باستخدام المحاليل الجاهزة Kit من شركة

الايطالية المنشأ وباستخدام جهاز Smart 150 (Chemistry Autoanalyzer)

تم تقدير تركيز كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة في مصل الدم

Giese Diagnostics تم تقدير مستوى الكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة باستخدام المحاليل الجاهزة Kit من شركة

الايطالية المنشأ وباستخدام جهاز (Smart 150 Chemistry Autoanalyzer)

تقدير مستوى الكلوتاثاينون (GSH) في مصل الدم

قدر الكلوتاثاينون في مصل الدم باستخدام الطريقة المحورة المتبعة من قبل الباحثين (Sedlak and Lindsay,

1968) والتي تعتمد على استخدام (Ellman's Reagent) الحاوي على مادة DTNB أو ما تعرف بـ (5,5'

[SH dithio bis (2-nitrobenzoic acid)] يتفاعل الكاشف مع الكلوتاثاينون ويختزل بواسطة مجموعة الثايلول

للكلوتاثاينون ليتكون مركب ملون تقاس شدة الامتصاصية عند طول موجي قدره 412 nm وأن تركيز الناتج المتكون يعتمد على تركيز الكلوتاثاينون في مصل الدم.

تقدير مستوى تركيز المألوندايالديهيد (MDA) في مصل الدم

تم تقدير مستوى بيروكسيد ألدهن في مصل الدم، من خلال قياس كمية المألوندايالديهيد بوصفه ناتجا نهائيا

للدون فوق المؤكسدة، تعتمد الطريقة على التفاعل بين بيروكسيدات الدون وبشكل رئيسي المألوندايالديهيد وبين

حامض ألثايبارببتيوريك (TBA) Thio barbituric acid حيث أن التفاعل يجري في وسط حامضي ويكون

المحلول ملونا وتقاس شدة الامتصاصية عند الطول الموجي (532nm) (٥).

تقدير تركيز البيليروبين الكلي في مصل الدم

تم تقدير تركيز البيليروبين باستخدام المحاليل الجاهزة Kit من شركة BioLabo الفرنسية، وتعتمد الطريقة على التفاعل بين البيليروبين مع الكاشف Diazotized Sulfalinic acid من أجل تكوين المركب الملون أزوبيليروبين (Azobilirubin) وتقاس شدة الامتصاصية عند الطول الموجي 550 نانوميتر التي تتناسب مع كمية البيليروبين الموجود في مصل الدم.

تقدير تركيز فيتامين C في مصل الدم

تم تقدير فيتامين C بأكسدة حامض الأسكوربيك بواسطة النحاس ليكون حامض ديهيدرو أسكوربيك (DHAA) و حامض ثنائي كيتوكلونيك Diketo Glonic Acid ثم تتفاعل هذه النواتج مع ٤,٢- ثنائي نايترو فنيل هيدرازين 2,4-DiNitro Phenyl Hydrazine وبوجود الثايوريا Thio Urea يتكون مشتق بس ٤,٢ - ثنائي نايترو فنيل هيدرازين Bis - 2,4-DiNitro Phenyl Hydrazine و بإضافة حامض الكبريتيك سيتكون ناتج يعطي حزمة امتصاصية عند طول موجي قدره ٥٢٠ nm (4).

تقدير تركيز الحديد في مصل الدم

قدر تركيز الحديد في مصل الدم باتباع الطريقة اللونية والتي استخدمت فيها عدة التحليل الجاهزة (kit) من قبل شركة BIOLABO الفرنسية، وتتضمن هذه الطريقة فصل ايونات الحديدك Ferric ion من بروتين الترانسفيرين الحامل للحديد في الوسط الحامضي ثم اختزالها ليكون ايون الحديدوز Ferous ion وهذا الاخير سيكون بعد ذلك معقدا ملونا مع الفيرين Ferene الذي يعطي امتصاصية عند طول موجي قدره 600 nm اذ تتناسب شدة اللون الناتج مع تركيز ايونات الحديد .

التحليل الإحصائي:

لقد استخدم البرنامج الإحصائي SPSS (إصدار 21) لتحليل بيانات الدراسة إحصائيا واتبع التصميم العشوائي الكامل (One way analysis of) Completely Randomized Design) وذلك بطريقة التحليل باتجاه واحد (variance إذ استخدمت المتوسطات لبيانات الدراسة والتي تضمنت أكثر من متغيرين , كما استخدم الخطأ القياسي SE (Standerd error) لمعايير الدراسة المذكورة سابقا، في حين استخدم اختبار دنكن Duncan's multiple (range) (Duncan.,1955) للمقارنة بين المتوسطات وذلك عند مستوى معنوية $P \leq 0.05$. كما استخدم اختبار t من خلال (Independent t test) للمقارنة بين معايير الدراسة التي شملها التحليل الإحصائي والتي تتضمن متغيرين اثنين , فضلا عن ذلك استُخرج معامل الارتباط بين هرمون الموتيلين (MOT) من جهة ومعايير الدراسة من جهة أخرى.

النتائج والمناقشة:

اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (١) مستوى المتغيرات البروتينية للمصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء، حيث تبين ان هنالك انخفاض معنوي في مستوى البروتين الكلي TP عند مستوى احتمالية ≤ 0.0001 P في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة الأصحاء

وهذا يتفق مع ما جاء به الباحث (6) الذي ظهر في نتائج بحثه انخفاضاً معنوياً في مستوى الـTP وذلك لأن مرض حصى المرارة يؤثر سلباً مع البروتين الكلي والألبومين بعد الإصابة بالمرض وذلك عن طريق التهاب الكبد او تشمع الكبد الذي يؤثر سلباً على سلامة المرارة حيث يلعب الكبد دوراً هاماً في معالجة البروتينات في الجسم .

كذلك بينت النتائج الموضحة في الجدول (١) مستوى تركيز الالبومين لدى المصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء، حيث تبين ان هنالك انخفاض معنوي في مستوى تركيزه عند مستوى احتمالية ≤ 0.001 P في مصل دم المرضى مقارنة بمجموعة الاصحاء.

وهذا يتفق مع الباحث (7) الذي تبين في نتائج بحثه انخفاضاً معنوياً في مستوى الألبومين وقد توصلت عدد من الدراسات ايضاً الى ان انخفاض تركيز الالبومين في مصل الدم من أكثر مؤشرات سوء الحالة التغذوية ؛ علاوة على ذلك ، يُعتقد أن نقص ألبومين الدم يشير إلى نقص البروتين ويمكن أن تؤدي وظيفة الكبد غير الطبيعية أيضاً إلى انخفاض تكوينه. حيث ان الألبومين هو البروتين الرئيسي في خلايا الدم الذي تنتجه خلايا الكبد، ومن ثم يتم إفرازه إلى الدم فأى خلل في نظام الكبد (كالتهاب الكبد او امراض الكبد الدهنية) قد يؤدي الى انخفاض مستوى الالبومين في الدم. ومن جهة اخرى يعد الالبومين من مضادات الأكسدة اذ يعمل على اقتناص العديد من العناصر المعدنية التي تدخل في تكوين الأكسدة داخل الجسم كالحديد الحر حيث اشارت النتائج في الجدول.

ان النتائج الموضحة في الجدول (١) تبين تركيز الكلوبولين للمصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء وان هنالك انخفاض معنوي في مستوى تركيزه عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في مصل الدم لدى المرضى المصابين بحصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء. وهذا يتفق مع الباحث (8) وقد يعود السبب في الانخفاض الى انخفاض مستوى كلاً من الألبومين والبروتين الكلي حسب القانون:

$$\text{Conc.Globulin} = \text{Conc.Total Protein} - \text{Conc.Albumin} \quad (4)$$

جدول (١) مستوى المتغيرات البروتينية في مصل دم المرضى المصابين بحصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة

درجة المعنوية (P)	مجموعة المرضى n=٦٠	مجموعة الأصحاء n=٥٠	المتغيرات البروتينية التي تم قياسها
	المعدل \pm الخطأ القياسي (SE)		

٠.٠٠٠١	٠.٨١ ± ٦١.٥٠	٠.٥٣ ± ٧٦.٠٦	البروتين الكلي g/L
٠.٠٠١	٠.٤٧ ± ٤١.٣٦	٠.٢٢ ± ٤٩.٩٢	الألبومين L /g
٠.٠١	٠.٤٧ ± ٣٠.١٤	٠.٥٠ ± ٣٣.١٤	الكلوبولين L /g

اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٢) مستوى المتغيرات الدهنية للمصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة , حيث تبين ان هنالك انخفاض غير معنوي في مستوى تركيز الكوليسترول في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة الأصحاء وهذا يتفق مع ما جاء به الباحث (9) وجماعته حيث وجدوا ان ليس للكوليسترول فرق غير معنوي لدى مرضى حصى المرارة مقارنة بالأصحاء.

كذلك فسر الباحث (10) وجماعته أن الوزن المرتفع كان مرتبطاً عكسياً بمرض حصاة المرارة في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم ، كذلك يشير إلى أن فقدان الوزن أو اتباع نظام غذائي غير نظامي قد يتسبب في اختلال توازن الكوليسترول، بسبب إفراغ المرارة غير المكتمل والبطيء فيؤدي إلى ركود صفراوي ، وتشبع العصارة الصفراوية في إفراز الكوليسترول مما يزيد من خطر تكوين حصى المرارة.

ومن خلال دراستنا فسرنا انخفاض كوليسترول الدم وانخفاض وزن المريض اثناء فترة الإصابة بالمرض سببه الانسداد الذي تسببه الحصى داخل المرارة مما يعيق افرازه الى الدم ولكن سوف تزداد نسبته في الكبد والمرارة مما يزيد من تبلور الكوليسترول داخل المرارة وزيادة عدد الحصى الكوليسترولية داخل المرارة.

وهذا مخالف لما جاء به الباحث (12) حيث اظهرت نتائج البحث ان هنالك ارتفاع في كوليسترول الدم لمرضى حصى المرارة ولكن الارتفاع ليس معنوياً مقارنةً بمجموعة الاصحاء .

اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٢) مستوى تركيز الدهون الثلاثية للمصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة , حيث تبين ان هنالك ارتفاع معنوي في مستوى تركيز الدهون الثلاثية عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة الأصحاء .

وهذا يتفق مع الباحث (10) وجماعته حيث وجدوا ارتفاعاً معنوياً في نسبة الدهون الثلاثية . كذلك يتفق مع الذي جاء به الباحث (12) حيث كان في نتائج البحث ارتفاعاً معنوياً في نسبة الـ TG في مرضى حصى المرارة مقارنةً بمجموعة الاصحاء . وذلك لأن ارتفاع الدهون الثلاثية يؤدي الى تراكم الدهون في الكبد مما يؤثر سلباً على المرارة مؤدياً الى تجمع الدهون في المرارة وتكوين الحصى ولذلك نجد ارتفاع الـ TG في مرضى حصى المرارة مقارنةً بالأصحاء .

جدول (٢) مستوى المتغيرات الدهنية في مصل دم المرضى المصابين بحصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة

درجة المعنوية (P)	مجموعة المرضى n=٦٠	مجموعة الأصحاء n=٥٠	المتغيرات الدهنية التي تم قياسها
	المعدل \pm الخطأ القياسي (SE)		
N.S	٠.١٣ \pm ٤.٨٧	٠.١٢ \pm ٤.٩٩	الكوليسترول mmol/L
٠.٠١	٠.١٠ \pm ١.٦٩	٠.٠٩ \pm ١.٤٦	الدهون الثلاثية mmol/L
٠.٠١	٠.٠٤ \pm ١.١٠	٠.٠٤ \pm ١.٢٢	البروتين الدهني مرتفع الكثافة mmol/L

اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٢) مستوى المتغيرات الدهنية للمصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة ، حيث تبين ان هنالك انخفاض معنوي في مستوى تركيز البروتين الدهني مرتفع الكثافة عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة الأصحاء .

وهذا يتفق مع الذي جاء به الباحث (12) حيث وجد ان هنالك انخفاض معنوي كبير في مستوى تركيز ال HDL لمرضى حصى المرارة بالمقارنة مع مجموعة الاصحاء . كذلك يتفق مع ماجاء به الباحث (10) وجماعته حيث اكدت نتائجهم بانخفاض معدل ال HDL لمرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة السيطرة . احد اسباب انخفاض نسبة البروتين الدهني مرتفع الكثافة هو زيادة الدهون الثلاثية التي تؤدي الي تجمع الدهون حول الكبد مؤدياً الى تكوين حصى المرارة . كذلك فإن نقص ال HDL يزيد نسبة الكوليسترول ضمن املاح الصفراء .

اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٣) مستوى الكلوتاتايون للمرضى المصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة ، حيث تبين ان هنالك انخفاض لكنه غير معنوي في مستوى تركيز الكلوتاتايون في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الاصحاء .

وهذا يتفق مع ما جاء به الباحث (11) حيث حصل في نتائج بحثه انخفاضاً معنوي في مستوى الكلوتاتايون لمرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة الاصحاء . وذلك لأن مرضى حصى المرارة لديهم مستوى عال من الإجهاد التأكسدي في الغشاء المخاطي للمرارة بسبب تراكم الدهون في الكبد، قد تؤدي مثل هذه الحالة إلى تغير امتصاص

المرارة وإفراز مكونات الصفراء حيث يزيد من خطر تشعب الصفراء والذي بدوره يساهم بشكل أكبر في تقدم تكوين حصى المرارة .

كما بينت النتائج الموضحة في الجدول (٣) ان هناك ارتفاع معنوي في تركيز المألوندايالديهيد عند مستوى احتمالية $P \leq 0.001$ في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء . وهذا يتفق مع ما جاء به الباحث (12) حيث وجد ارتفاعاً معنوياً في مستوى الـMDA لمرضى الـGS مقارنة بمجموعة السيطرة . حيث ان هذا المركب هو أليهيد تفاعلي وهو واحد من العديد من الأنواع المتفاعلة للكهرباء التي تسبب إجهاداً ساماً في الخلايا وتشكل مقاربات بروتين تساهمية يشار إليها باسم منتجات نهائية متقدمة لأكسدة الدهون . يستخدم إنتاج هذا الأليهيد كمؤشر حيوي لقياس مستوى الإجهاد التأكسدي في الكائن الحي . فهو محفز قوي لإفراز الميوسين الذي يزداد في حالة مرضى الـGS .

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٣) ان هنالك ارتفاع معنوي في تركيز البيليروبين عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء . وهذا يتفق مع ما جاء به الباحثان (13) حيث تبين في نتائج بحثهم وجود ارتفاع معنوي في تركيز البيليروبين في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة بالأصحاء . يعود سبب الزيادة الكبيرة في مستويات البيليروبين عن المستويات الطبيعية إلى وجود انسداد في القنوات الصفراوية والمرارة بسبب وجود حصى في المرارة . كذلك تتفق نتائج دراستنا عن البيليروبين مع الباحث (14) وجماعته حين ذكروا ان تركيز البيليروبين اعلى في مرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة السيطرة لكن ليس له دلالة احصائية بسبب الارتفاع غير المعنوي حيث يمكن أن يحدث تلف الخلايا والأغشية وبلمرة الصباغ بسبب تفاعل أنواع الأوكسجين التفاعلية مع البيليروبين ، مما يؤدي إلى تكوين حصى المرارة الصباغية والالتهابات المرارية .

كذلك يتفق مع الباحث (15) وجماعته الذين كان في نتائج بحثهم ارتفاعاً معنوياً في مستوى البيليروبين لمرضى حصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة .

وبما ان البيليروبين ينتج عن تكسير كريات الدم الحمراء بعد هرمها أو تعرضها للضرر ؛ وذكرنا سابقاً ان الصفراء تؤدي وظيفتين رئيسيتين: فهي تساعد من جهة في هضم وامتصاص الدهون، وتكون من جهة ثانية مسؤولة عن التخلص من أنواع محددة من الفضلات خارج الجسم، وخاصة الكوليستيرول الفائض والهيموكلوبين يكون انسداد القناة الصفراوية (Bile Duct Obstruction) من الأسباب التي تؤدي لحدوث ارتفاع البيليروبين، حيث لا يمكن توصيل البيليروبين إلى الأمعاء الدقيقة بواسطة العصارة الصفراوية، وغالباً ما يكون ذلك نتيجة لتليف الكبد أو التهاب المرارة فيؤدي الى ارتفاع نسبة البيليروبين في الدم. إضافة إلى ذلك، قد يكون السبب في ارتفاع نسبة البيليروبين هو حدوث مضاعفات لمشكلة بالدم مؤديا الى تكوين حصى في المرارة، حيث يتراكم البيليروبين عند حدوث انسداد بالمرارة فلا تتمكن من تصريفه بشكل صحيح.

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٣) ان هناك انخفاض معنوي في مستوى تركيز الفيتامين عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء حيث تم التأكيد على أن الجذور الحرة تشارك في تكوين حصى الكوليسترول عن طريق تغيير الدهون والبروتينات في الصفراء .

وهذه النتائج مؤيدة مع ما جاء به الباحث (16) حيث ظهر في نتائج دراسته وجود انخفاض في تركيز فيتامين C لكن كان الانخفاض لديه غير معنوي وتوصل الباحث الى ان انخفاض تناول فيتامين C أو الميلاونين ، من خلال التدخل في الجذور الحرة ، يمكن أن يزيد أو يخفف من خطر تكوين حصى المرارة ، على التوالي . كذلك نفس انخفاض مستوى فيتامين C بسبب ضعف المناعة الناتجة عن المرض نظراً لأن فيتامين C يحتوي على العديد من الوظائف المتعلقة بجهاز المناعة في جسم الإنسان، فإن المستويات المنخفضة منه تجعل الشخص أكثر عرضة للإصابة بالمرض وربما يواجه بعض الصعوبة في سرعة التعافي .

وبذلك ينصح بتناول فيتامين C بشكل منتظم لأن جسم الإنسان لا ينتج أو يخزن فيتامين C وبالرغم من ذلك وبالاستناد الى بحوث طبية متنوعة نتوصل الى ان فيتامين C يستفاد منه كوقاية ضد المرض لكن لا يستفاد منه كعلاج شافٍ بعد الإصابة بالمرض .

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٣) وجود انخفاض معنوي في مستوى العنصر عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء .

وهذا يؤيد مع ما جاء به الباحثون (9) الذين تبين في بحثهم انخفاض معنوي في مستوى الحديد بالنسبة لمرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة الأصحاء . حيث فسروا دراستهم إلى أن نقص الحديد الذي يؤدي إلى فقر الدم هو الذي يلعب دوراً مهماً في التشعب الفائق للصفراء ، مما يؤدي إلى تكوين حصى في المرارة . وقد نكر أن نقص الحديد يؤدي إلى تغيير ايض الإنزيمات الكبدية (ALT, AST)، مما يؤدي إلى تشعب المرارة الصفراوية فيما يتعلق بالكوليسترول بغض النظر عن مستويات الكوليسترول في الدم ، وبالتالي تعزيز تكوين بلورات الكوليسترول .

جدول (٣) مستويات الأكسدة ومضادات الأكسدة في مصل دم المرضى المصابين بحصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة

درجة المعنوية (P)	مجموعة المرضى n=٦٠	مجموعة الأصحاء n=٥٠	الأكسدة ومضادات الأكسدة
	المعدل ± الخطأ القياسي (SE)		

N.S	0.09 ± 0.61	0.34 ± 0.92	الكولوتائون $\mu\text{mol/L}$
0.001	1.14 ± 6.92	0.21 ± 1.06	المالوندايالديهيد $\mu\text{mol/L}$
0.01	0.22 ± 9.34	0.09 ± 8.88	البيليروبين $\mu\text{mol/L}$
0.01	2.23 ± 43.87	3.36 ± 53.39	فيتامين C $\mu\text{mol/L}$
0.01	1.81 ± 30.84	3.34 ± 38.98	الحديد $\mu\text{mol/L}$

اظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٣) مستوى عنصر الحديد لدى المصابين بمرض حصى المرارة مقارنة مع مجموعة السيطرة ، حيث تبين ان هنالك انخفاض معنوي في مستوى العنصر عند مستوى احتمالية $P \leq 0.01$ في مصل دم مرضى حصى المرارة مقارنة مع مجموعة الأصحاء .

وهذا يؤيد مع ما جاء به الباحثون (9) الذين تبين في بحثهم انخفاض معنوي في مستوى الحديد بالنسبة لمرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة الاصحاء . حيث فسروا دراستهم إلى أن نقص الحديد الذي يؤدي إلى فقر الدم هو الذي يلعب دوراً مهماً في التشعب الفائق للصفراء ، مما يؤدي إلى تكوين حصى في المرارة. وقد ذكر أن نقص الحديد يؤدي إلى تغيير ايض الإنزيمات الكبدية (ALT, AST)، مما يؤدي إلى تشعب المرارة الصفراوية فيما يتعلق بالكوليسترول بغض النظر عن مستويات الكوليسترول في الدم ، وبالتالي تعزيز تكوين بلورات الكوليسترول. وبما ان مستوى فيتامين C انخفضت لدى مرضى حصى المرارة فإن ذلك يؤدي الى انخفاض الحديد ايضاً لان فيتامين C يساعد الجسم على امتصاص الحديد الضروري لتكوين خلايا الدم الحمر .

لكنه يخالف لنتائج الباحث (16) وجماعته حيث كان في نتائجهم ارتفاع معنوي في تركيز الحديد عند مستوى احتمالية $P \leq 0.001$ وبرهنوا ان من الممكن لبعض العوامل ، مثل الحديد أو الميلاونين ، زيادة أو تقليل عملية الإجهاد التأكسدي ، على التوالي .

وقد يعزى السبب الى تزايد الجذور الحرة التي تؤدي الى حدوث الكرب التأكسدي في العديد من الأنسجة نتيجة حدوث الالتهابات او الأورام التي يتعرض لها المرضى أو تحلل الدم أو نقل الدم .

المصادر:

- 1- Ralston, I. ; Penma , M. and Strachan, R.H. (2018) Davidson's Principles and Practice of Medicine.
- 2- Beckingham, I.J. (2020). Gallstones, Surgery(United Kingdom), 38(8),pp.453-462. Available at:<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.06.002>.

- 3- Hadeel, R. F. ; Adnan, T. and Raid, M. H. (2018).Clinical study for serum lipid profile and lipid peroxidation in patients with gallstones in Thi-Qar Governorate – Iraq. Thi-Qar Medical Journal (TQMJ): Vol.(16), No.(2):193-199.
- 4-Tietz, Textbook of Clinical Chemistr, Fourth Edition, Burtis-Ashood-Bruns(2006). W.B. Saunders company, U.S.A., pp : 302, 337, 539, 901,1689-1704.
- 5- Mulish , R.K .; Al-Nimer , M.S. and AL-Zamely , O.M.Y. (2002) . The level of Malondialdehyde after activation with (H₂O and CuSO₄) and inhibition by disferoxamine and molsidomine in the serum patient with acute myocadtial infarction. Nat .J . Of Chem., 5 : 139-148.
- 6- Palareti, G. (2016). ‘Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study’, International Journal of Laboratory Hematology, 38(1), pp. 42–49. Available at: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>.
- 7- Kunlun, Ch. ; Pengfei, Z. ; Wenhui, Ch. ; Kai, L. ; Xiao-Jing, Sh. and Wenlong, Z. (2021). Melatonin inhibits proliferation, migration, and invasion by inducing ROS-mediated apoptosis via suppression of the PI3K/Akt/mtor signaling pathway in gallbladder cancer cells. Aging, [Volume 13, Issue 18](#) pp 22502—22515.
- 8- Hoo, T.(2021). ‘Calculated globulin as a screening tool for hypogammaglobulinaemia or paraproteins in hospitalized patients’, Annals of Clinical Biochemistry, 58(3), pp. 236–243. Available at: <https://doi.org/10.1177/0004563221989737>.
- 9- Prasad, P. C.; Subodh, G. and Nitin, K. (2015). “To Study Serum Iron Levels in Patients of Gall Bladder Stone Disease and to Compare with Healthy Individuals.” Indian Journal of Surgery 77(1): 19–22.
- 10- Sheng, B.; Qingbin, Zh.; Mao, M. and Jianqin, Zh.(2020). “An Inverse Association of Weight and the Occurrence of Asymptomatic Gallbladder Stone Disease in Hypercholesterolemia Patients: A Case-Control Study.” Lipids in Health and Disease 19(1): 1–10.
- 11-Santovito, G.; Trentin, E.; Gobbi, I.; Bisaccia, P.; Tallandini, L. and Irato, P. (2021). Non-enzymatic antioxidant responses of *Mytilus galloprovincialis*: Insights into the physiological role against metal-induced oxidative stress. Comp. Biochem. Physiol. C. , 240, 108909.



- 12- Governorate, Gallstones In Thi-qar. (2020). “Clinical Study For Serum Lipid Profile And Lipid Peroxidation In Patients With Gallstones In Thi-Qar Governorate - Iraq.” University of Thi-Qar Journal of Medicine (October).
- 13-Khurshid, Ch. A. and Mohammed, K. A. (2021). “Study of Biological Indicators and Biochemical Changes Related to Gallstones Formation in Patients in Kirkuk City.” Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology (June).
- 14-Dhamnetiya, D.; Manish, K. G. ; Balraj, Dh. and Om Prakash, P. (2018). “Gallstone Disease and Quantitative Analysis of Independent Biochemical Parameters: Study in a Tertiary Care Hospital of India.” Journal of Laboratory Physicians 10(04): 448–52.
- 15-Thapa, P.B. ; Maharjan, D.K. ; Suwal, B. ; Byanjankar, B. and Singh, D.R. (2010). Serum Gamma glutamyl transferase and Alkaline phosphatase in Acute Cholecystitis. J Nepal Health Res Counc, Oct;8(17):78-81.
- 16-Davoudi-Kiakalayeh, A. (2022). ‘Dietary Total Antioxidant Capacity and Risk of Gall Stone’, International Journal of Preventive Medicine, 8. Available at: <https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM>.