مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال نهم ـ شماره چهارم / ۲۲۷

آیا اسهال می‌تواند باعث ایجاد آب مروارید شود ؟
و
آیا می‌توان این بیماری را توسط آسپیرین پیشگیری نمود ؟

دکتر محمد نوری*

یکی از شایعترین علتهای کوری در انسان کاتاراکت یا آب‌مروارید است. این عارضه عمده‌ترین بیماری چشم است که به عمل جراحی نیاز دارد. در سال ۱۹۶۲ که جمعیت کرهٔ زمین حدود ۳میلیارد نفر بود کاتاراکت عمل نشده باعث کوری و یا اختلال دید حدود یک میلیون و دویست و پنجاه هزار نفر در سال می‌گردید(۱). تخمین زده می‌شود که هم اکنون سالیانه بین ۵ تا ۱۰ میلیون نفر بر اثر این بیماری (اگر عمل نشوند) دید خود را از دست می‌دهند(۲).

شواهدی در دست است که در ممالک در حال رشد کاتاراکت در مقیاس وسیعتری دید افراد را به مخاطره می‌اندازد. شاهد این مدعا نتایج تحقیقی است که در پنجاب هندوستان صورت گرفته است و نشان داده است که از ۵۲ سالگی به بعد حدود ۴۳/۳ درصد افراد به این عارضه گرفتار می‌شوند که تقریباً ۳برابر بیش از وقوع این بیماری در فرامینگام امریکاست(۳).

دربارهٔ علت کاتاراکت نظرهای مختلفی وجود دارد ولی آنچه که مسلم است این بیماری احتمالاً دارای علل متعددی می‌باشد. به نظر می‌رسد که عوامل مختلف نظیر دیابت، انواع اشعه (نور خورشید، تابش موج کوتاه)، اسهال، سوءتغذیه، نارسایی کلیه‌ها و برخی از انواع داروها مهمترین علل مولد این بیماری باشند. عواملی که تصور می‌شود در بروز کاتاراکت نقش داشته باشند به طور خلاصه در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. عوامل عمدهٔ احتمالی مولد کاتاراکت و مکانیسم آنها

عوامل خطر (Risk Factors)
دیابت، انواع اشعه‌ها، اسهال، سوءتغذیه، نارسایی کلیه‌ها.
داروها:
داروهای مخدر، قسمت اعظم داروهای آرام‌بخش و Phospholine Iodide
عوامل ژنتیکی
مکانیسمهای احتمالی در ایجاد کاتاراکت:
اکسیداسیون، تغییرات شیمیایی پروتئینهای عدسی‌توسط گلوکز، گلوکز ۶ـ فسفات، سیانات، استروئیدها، و آلدئیدها.
عوامل اسمزی
عوامل دیگر

از عوامل یاد شده، در این مقاله اسهال مورد بحث قرار می‌گیرد. نقش آن در ایجاد کاتاراکت از این رو مطرح شد که در بعضی از کشورهای گرمسیر نظیر هندوستان و پاکستان که اسهال شایع می‌باشد ــ در مقایسه با انگلستان ــ بروز کاتاراکت زودرس بیشتر است(٤). در ابتدا عقیده بر این بود که به دلیل تابش زیاده از حد خورشید در مناطق

* استادیار دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز

فوق، عدسی تحت تأثیر نور قرار می‌گیرد و کدر می‌شود(۵). همچنین برخی از عوامل دیگر نظیر تفاوتهای قومی و نژادی، مصرف زیاده از حد موادمعدنی، مصرف زیاد ماست و سوءتغذیه را نیز در بروز این بیماری در مناطق گرمسیری مؤثر می‌دانستند (٤ و٦). البته سوءتغذیه در مناطقی نظیر هندوستان بدون شک می‌تواند عاملی در بروز کاتاراکت باشد زیرا کمبود ویتامین A و اسیدآمینه تریپتوفان در ایجاد کاتاراکت مؤثر است(۵ و۷).

در رابطه با نحوهٔ کدر شدن عدسی لازم به تذکر است که در اثنای تشکیل هستهٔ کاتاراکت، پروتئینهای عدسی بازمی‌شوند (proteins unfold) و گروه سولفیدریل برخی از اسیدهای آمینهٔ آنها در معرض گوارش تریپسینی قرار می‌گیرند(۸). حداقل ۸ تغییر به عنوان علل بازشدن پروتئینهای عدسی در کاتاراکت مطرح شده است (جدول ۲).

جدول ۲. علل احتمالی که در اثنای تشکیل هستهٔ کاتاراکت سبب تغییرات ساختمانی در عدسی انسان می‌شوند.

۱. آمیدزدایی (Deamidation)
۲. اکسیداسیون متیونین
۳. راسمیک شدن باقی مانده‌های آسپارتیل (racemisation of aspartyl residues)
٤. گلیکوزیلاسیون (glycosylation)
۵. افزایش گلوتاتیون جهت تشکیل مخلوطی از دی سولفیدها
٦. تجزیه احتمالی پلی پپتیدهای عدسی
۷. نور خورشید
۸. رادیکالهای آزاد

آمیدزدایی پروتئینهای عدسی سبب بیشتر اسیدی شدن آنها می‌شود ولی گزارشی مبنی بر ایجاد آمیدزدایی در عدسی انسان وجود ندارد(۷). به نظر می‌رسد که اکسیداسیون متیونین و راسمیک شدن باقی مانده‌های آسپارتیل در اثر تغییرات ساختمانی به‌وجود می‌آیند و خود مسبب این تغییرات نمی‌باشند(۷). گزارشهایی مبنی بر گلیکوزیلاسیون گروههای آمینواپسیلون (Epsilon-amino group) لیزین پروتئینهای عدسی در موشهای دیابتیک یافت می‌شود و به نظر می‌رسد که حالت فوق باعث تغییرات ساختمانی در عدسی می‌گردد و کاتاراکت دیابتیک را در جانور سبب می‌شود(۹). غلظت گلوتاتیون احیا شدهٔ خون تقریباً در تمام انواع کاتاراکت کاهش می‌یابد و همزمان با آن مادهٔ فوق در عدسی افزایش می‌یابد. در این حالت گلوتاتیون در اثنای تشکیل هستهٔ کاتاراکت توسط اتصالهای دی سولفید به پروتئینها متصل می‌شود(۷). شواهدی در دست است که گلوتاتیون می‌تواند بازشدن پروتئینهای عدسی را تسریع نماید(۷).

در برخی از نواحی گرمسیری نظیر هندوستان و پاکستان شیوع کاتاراکت بیش از حد معمول است و سن آغاز بیماری پایینتر از سایر مناطق است؛ به طوری که معاینهٔ چشم افراد ۲۰-۲۵ ساله دارای نقاط کدر منتشر Scattered punctate opacities فراوانی در عدسی می‌باشد(٤).

در مناطق گرمسیری نظیر هندوستان و پاکستان ــ در مقایسه با مناطقی نظیر انگلستان ــ که سن ابتلا به کاتاراکت کمتر است عاملی وجود دارد که فقط سالهای اخیر به آن توجه شده است و آن اسهال می‌باشد. در مناطق یادشده عدهٔ زیادی از افراد در طول زندگی شان ــ به واسطهٔ عوامل مختلف ــ مرتباً در معرض اسهالهایی که گاهی بسیار سخت است قرار می‌گیرند.

دربارهٔ نقش اسهال در تولید کاتاراکت، در سال ۱۹۸٤ مطالعه‌ای توسط میناسیان و همکاران(۱۰) در شهری پور (Raipur) هندوستان صورت گرفت. در این مطالعه سن متوسط بیماران مبتلا به کاتاراکت ۲٦تا٤٤ سال و سن متوسط افراد کنترول ٤٤تا٥٦ سال بود. از این مطالعه معلوم شد افرادی که به خاطر می‌آوردند که در عمر خود یکبار به اسهال شدید مبتلا شده‌اند ٤ بار بیشتر از افراد شاهد،ابتلا به کاتاراکت داشتند. همچنین عده‌ای که به یاد داشتند که ۲ بار در طول حیات خود دچار اسهال شدید شده بودند ــ در مقایسه با افراد شاهد ــ ۲۱ مرتبه بیشتر در خطر ابتلا به کاتاراکت قرار داشتند. در این مطالعه همچنین نشان داده شد که هرگاه یکبار شخص در دورهٔ زندگی خود در اثر گرمازدگی (بدون بروز اسهال) یک بار به دزیدراتاسیون مبتلا شود حدود ۱/۷۵ بار بیشتر از افراد شاهد در معرض ابتلا به کاتاراکت واقع می‌شوند. دزیدراتاسیون توأم با اسهال شدید درصد ابتلا به کاتاراکت را به ۱۵ برابر افزایش می‌دهد. به طور کلی اسهال می‌تواند ٤ اثر مهم روی عدسی داشته باشد که ذیلاً توضیح داده می‌شود (شکل ۱).

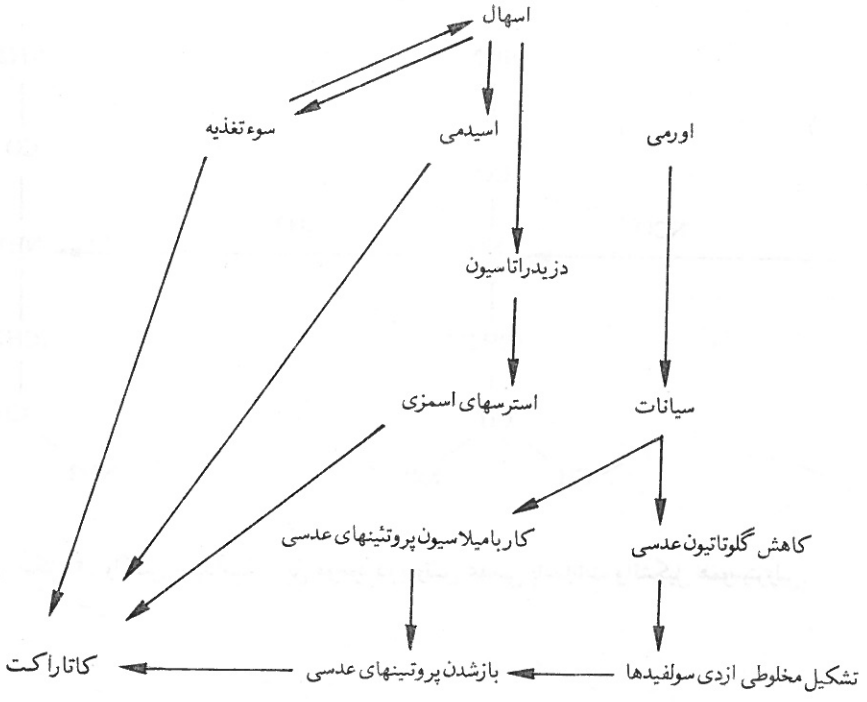
۱. معمولاً به هنگام ابتلا به اسهال جذب قندها، اسیدهای آمینه، چربیها و برخی ازویتامینها از دستگاه گوارش دچار وقفه می‌گردد و فرد دچار سوءجذب می‌شود و در افرادی که از نظر غذایی در وضعیتی بینابینی قرار دارند این گونه اسهالها باعث سوءتغذیه می‌شوند. برای مثال، در یکی از قبایل گواتمالا بیشترین سوءتغذیه از نظر مواد پروتئینی در فصلی به‌وجود می‌آید که مردم بیشترین مقدار مواد غذایی را در اختیار دارند ولی بیشترین اسهال هم در همین فصل اتفاق می‌افتد(۷). همچنین در برخی از امراض عفونی که در آنها اسهال عارض می‌شود کاتاراکت نیز مشاهده می‌گردد(۱۱).

۲. دومین اثر اسهال روی عدسی به واسطهٔ اسیدوزی است که در اثر این عارضه به‌وجود می‌آید. در اسهالهای سخت pH خون به کمتر از ۷/۱ می‌رسد، به طوری که برای تنظیم آن لازم می‌شود از مایعات حاوی بیکربنات استفاده شود. نشان داده شده است که هرگاه در محیط آزمایشگاه pH محیطی که عدسی موش در آن قرار گرفته از ۷/٤ به ۷/۱۵ برسد یک کدورت قابل برگشت در آن پیدا می‌شود(۱۲).

۳. اسهالهای شدید سبب دزیدراتاسیون توأم با تغییرات غلظت الکترولیتها، اسیدهای آمینه و اورهٔ پلاسما می‌شود. نکتهٔ مهمی که باید در نظر داشت این است که عدسی عضوی است

فوق العاده حساس به تغییرات اسمزی و به طور کلی قدرت تحمل برهم خوردن تعادل اسمزی بین خود و مایع زلالیه را ندارد. در اثبات این موضوع برخی از محققین نشان داده‌اند (۱۱و۱۳) که مصرف خوراکی، تزریق زیرجلدی و یا سیاهرگی محلولهای هیپرتونیک نمکها، قندها و اوره می‌تواند تولید کاتاراکت نماید. همچنین مشخص شده است که انکوباسیون عدسی در محلولهای هیپرتونیک با تونیسیته‌ای که در اسهال شدید مشاهده می‌شود سبب کدورت آن (۱۲و۱۴) می‌گردد. همچنین اعتقاد کلی بر این است که اکثر کاتاراکتهای دیابتی منشأ اسمزی دارند(۵). دزیدراتاسیونی که در اسهالها پدید می‌آید ممکن است در وهلهٔ اول نتوان عدسی را به شدت کدر نماید ولی اگر این گونه اسهالها مرتباً در طول حیات تکرار شوند وضعیتی پدید می‌آید که در آن به صورت دوره‌ای تعادل اسمزی فرد در حال نوسان می‌باشد. در این گونه موارد، در دوره‌ای که دزیدراتاسیون وجود دارد عدسی به طور متناوب تحت تأثیر قرار می‌گیرد. نمونه دیگر این شکل عدم تعادل اسمزی را در بیماری قند می‌توان پیدا کرد؛ بدین ترتیب که بالا و پایین رفتن قند خون در طول یک دورهٔ چندساله به شکل دوره‌ای باعث برهم خوردن تعادل اسمزی بدن می‌گردد و تکرار آن در روی عدسی اثر گذاشته و نهایتاً آن را کدر می‌کند(۷).

۴. اورمی یکی دیگر از عوارض اسهال است. در حالت عادی غلظت اورهٔ خون برابر اورهٔ مایع زلالیه است. در برخی از بیماران مبتلا به نارساییهای کلیوی معمولاً پس از شروع همودیالیز کاتاراکت مشاهده می‌شود(۵). برخی از محققین که عدسی چشم را قبل از دیالیز مورد مطالعه قرار داده‌اند اعتقاد دارند که کدورت در این مرحله وجود داشته و آنرا مربوط به اورمی می‌دانند(۱۶). همچنین مشاهده شده است (۱۷) که در اثر نارساییهای کلیوی و اورمی، پروتئینهای سرم خون دستخوش کار- با میلاسیون می‌شوند. افزایش اورهٔ خون اگر به عدسی برسد می‌تواند سه اثر مهم روی آن داشته باشد: ۱. اثر اسمزی؛ ۲. اثر آسیبی روی پروتئینهای آن؛ و ۳. که مهمترین آن می‌باشد این است که اوره می‌تواند به سیانات تبدیل شود. تبدیل سریع اوره به سیانات این نتیجه را دربر دارد که این ماده (سیانات) می‌تواند گروه آمینواپسیلون اسید آمینهٔ لیزین را که در ترکیب پروتئینهای عدسی قرار دارد کاربامیله نماید و با عوامل سولفیدریل موجود در پروتئینها از خود واکنش نشان دهد. موقعی که در محیط آزمایشگاه، عدسی در محیط اوره‌دار نگهداری می‌شود تبدیل اوره به سیانات و کاربامیلاسیون اسید آمینهٔ لیزین نیز مشاهده شده است (۱۸ و ۱۹). علاوه بر پروتینهای عدسی سایر پروتئینها نظیر گویچه‌های سرخ و

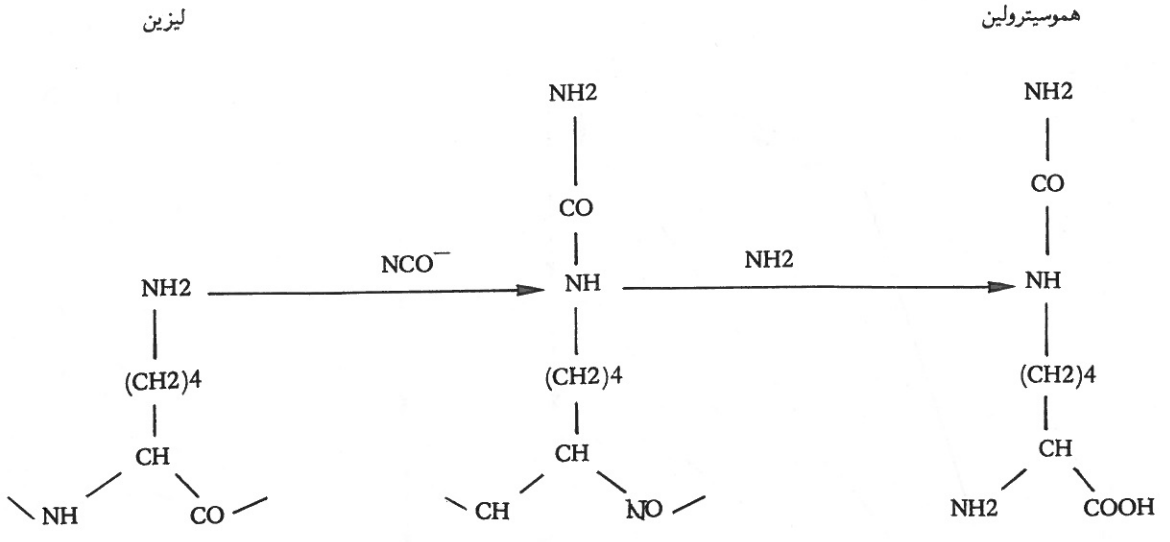


شکل ۱. مراحلی که طی آن اسهال سبب کاتاراکت می‌شود

میلین نیز می‌توانند توسط اورهٔ خون کاربامیله گردند(۵). در حالت تعادل اگر ۲۵۰ میلی مول اوره در دمای ۳۸ درجهٔ سانتیگراد و pH=۷/٤ نگهداری شود حاوی ۲ میلی مول سیانات خواهد بود(۲۰)؛ به عبارت دیگر، در شرایط فوق ۲۵۰ میلی مول اوره با ۲ میلی مول سیانات در حالت تعادل قرار می‌گیرد، زیرا که در این شرایط مقدار ناچیزی (حدود ۲ میلی مول) از اوره به سیانات آمونیوم تبدیل می‌شود. در اسهالهای طولانی و شدید اوره خون ممکن است به ۱۰۰ میلی مول برسد که در این حالت با یک میلی مول سیانات تعادل برقرار می‌کند(۷). انکوباسیون عدسی خرگوش با ۱۰ میلی مول سیانات پتاسیم منجر به کدورت و تورم آن می‌شود و کمی کمتر از ۱ میلی مول سیانات پتاسیم در ظرف ۲٤ ساعت باعث کدورت حلقه‌وار آن می‌شود(۲۱). در آزمایش فوق، مقادیری از گلوتاتیون موجود در عدسی به واسطهٔ تماس با سیانات پتاسیم از بین می‌رود. در سگ، سیانات همزمان با ایجاد کدورت در عدسی سبب کاهش گلوتاتیون می‌شود(۲۲). بنابراین، به نظر می‌رسد که سیانات موجود در خون احتمالاً با کاهش گلوتاتیون(۲۱) و کاربامیله نمودن عامل سولفیدریل و آمینی(۷) پروتئینهای عدسی سبب آسیب رساندن به آن می‌شود.

مطالعات انجام شده توسط هاردینگ وریکسون(۲۳) نشان داده است که در مجاورت سیانات از بین پروتئینهای عدسی بیشترین کاربامیلاسیون روی گاماکریستالینها صورت می‌پذیرد. این محققین همچنین نشان دادند که کاربامیلاسیون پروتئینهای عدسی این مراحل علاوه بر اینکه در محیط آزمایشگاه روی می‌دهند(۲۳) در داخل بدن نیز به وقوع می‌پیوندند(۲۳). اگر گروه آمینواپسیلون تحت عمل کاربامیلاسیون قرار گیرد هموسیترولین تولید می‌شود که می‌توان آنرا اندازه گیری کرد. هموسیترولین طبق نمودار فوق از اسیدآمینهٔ لیزین به دست می‌آید. به‌طور کلی گمان می‌رود که سیانات سبب بازنمودن و یا به عبارت دیگر از هم گسیختن پروتئینهای عدسی می‌شود و اسیدآمینهٔ لیزین را به هموسیترولین تبدل می‌کند. (شکل ۲).

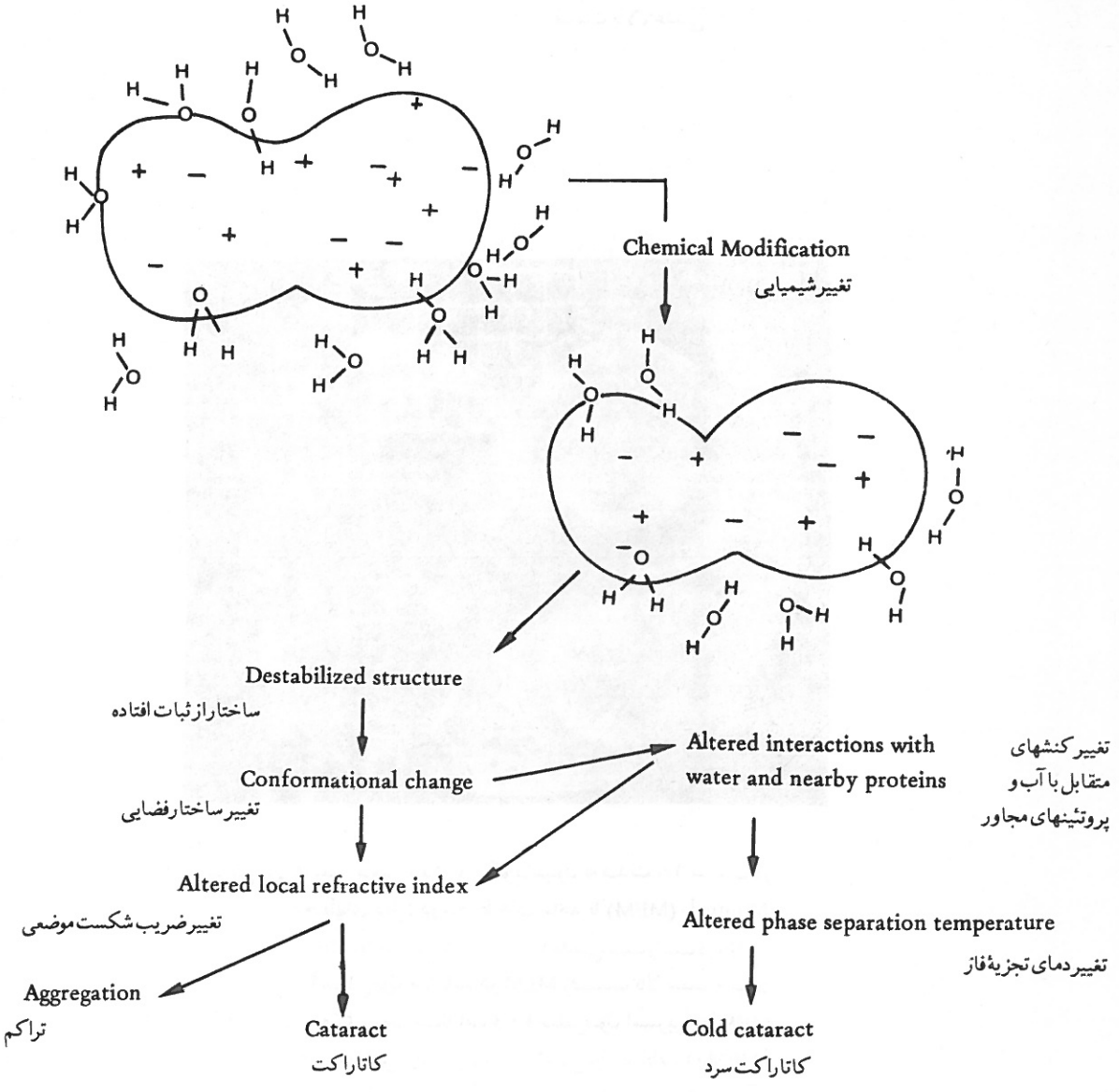
در اثر این واکنش تغییری در وضعیت بار الکتریکی پروتئینهای عدسی پدید می‌آید، به‌طوری که گروه آمینواپسیلون دارای بار الکتریکی به ساختمان آمیدی بدون بار الکتریکی تبدیل می‌شود. این گونه تغییرات می‌توانند ثبات ساختمان پروتئینهای عدسی را برهم زنند و در شکل ساختمانی آنها اختلالاتی ــ نظیر آنچه که در کاتاراکت انسان مشاهده می‌شود ــ پدید آورند(۸). با توجه به شکل ۳ مشاهده می‌شود که در اثر کاربامیلاسیون گروههای آمینی بدواً قسمتی از بار مثبت پروتئینها به منفی تبدیل می‌شود. به نظر می‌رسد که گروههای آمینی پروتئینها مهمترین قسمتی هستند که مورد تهاجم سیانات قرار



شکل ۲. واکنش اسیدآمینهٔ لیزین موجود در پروتئین عدسی با سیانات و تشکیل هموسیترولین.

می‌گیرند(۲٤). در اثر واکنش فوق، مقادیر زیادی بار منفی در سطح پروتئین جمع می‌شود. این بارهای منفی می‌توانند باعث تزلزل واحد ساختمانی آن شوند و به طور کلی ساختمان پروتئین را تغییر دهند. علاوه بر این، سطحی که در آن تغییرات فوق ایجاد شده به صورتی دیگر با آب و پروتئینهای مجاور واکنش نشان می‌دهد.

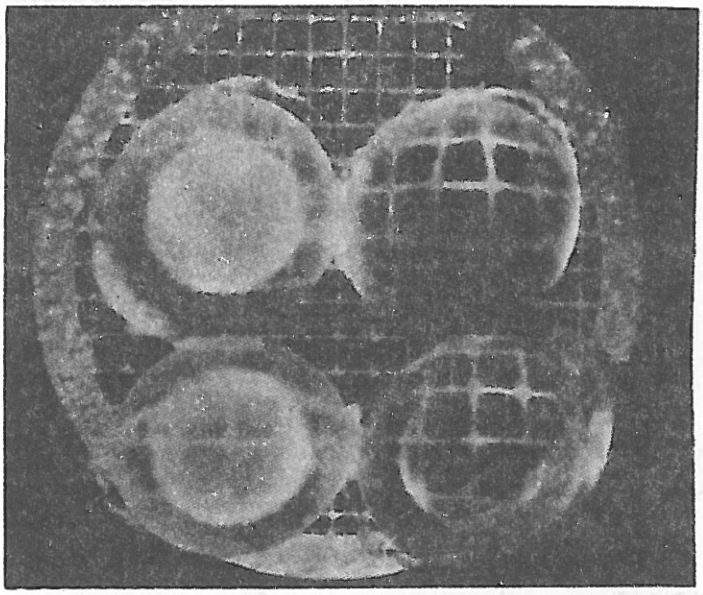
مشاهده شده است که اگر عدسی چشم موش در محیطهای غذایی شاهد قرار داده شوند در ظرف ۲٤ ساعت تغییری در شفافیت آنها پدید نمی‌آید ولی اگر به محیط سیانات پتاسیم اضافه شود هستهٔ عدسی به شدت کدر می‌شود (شکل ٤، دو عدسی ای که در قسمت فوقانی شکل قرار گرفته اند)؛ اگر به عدسی کدر شده حرارت داده شود در ۲۵ درجهٔ سانتیگراد کدورت از بین می‌رود و در ۳۷ درجهٔ سانتیگراد کاملاً محو می‌شود. حال اگر عدسی سرد شود کدورت مجدداً ظاهر می‌شود و گرم و سرد کردن را می‌توان چندین بار تکرار نمود و در هر بار عدسی کدر و مجدداً شفاف می‌شود(۲۵). به‌نظر می‌رسد این نوع کدورت قابل برگشت در اثر تجزیهٔ فازهای (Separation of phases) پروتئینهای عدسی پدید می‌آید(۲٦). اگر عدسیهای شاهد نیز سرد شوند



شکل ۳. نتایج حاصله از تغییرات شیمیایی گروههای آمینی دارای بار الکتریکی پروتئینهای عدسی که به کاتاراکت منجر می‌شود.

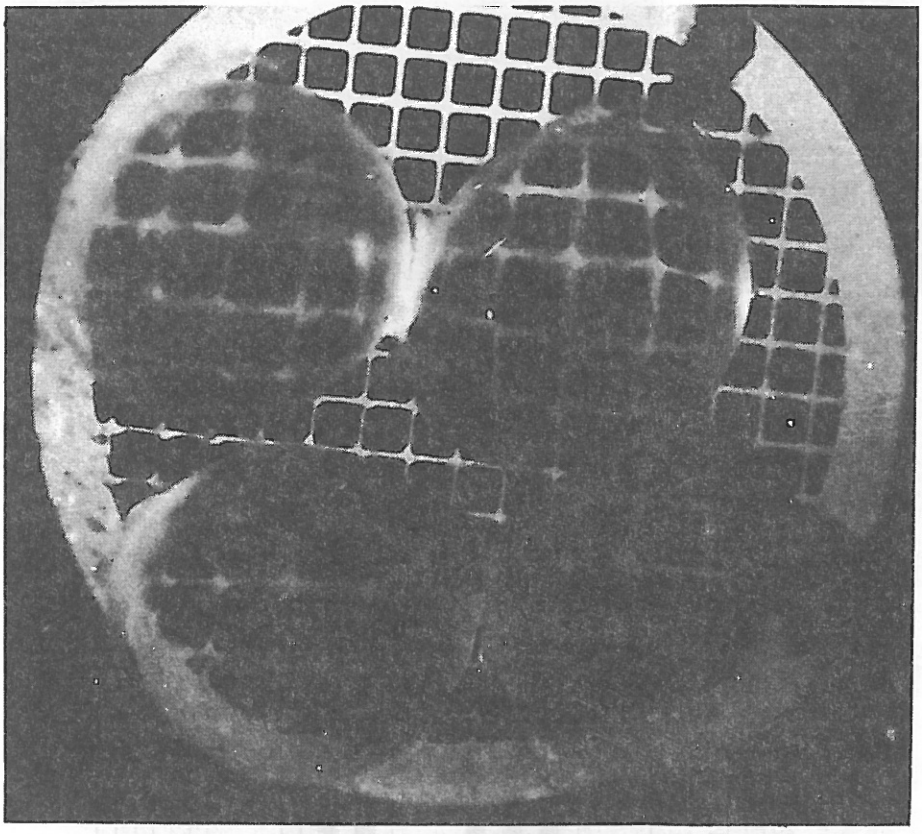
در حرارتی کمتر از دمای اتاق room temperature آنها نیز کدر می‌شوند. دمایی که در آن حلقهٔ کدر به طور کامل در عدسی پدیدمی‌آید به نام دمای تجزیهٔ فاز (phase separation temperature) خوانده می‌شود. عدسیها در صورتی که به جای سیانات پتاسیم در محلولی حاوی ۱۰ میلی مول کلرور پتاسیم انکوبه شوند کدورتی در آنها پدید نمی‌آید. بنابراین، کدورت ایجاد شده یک واکنش اسمزی و یا یونی ساده نیست. طی مطالعه‌ای مشاهده شد(۲۵) که وقتی عدسی در محیطی حاوی ۱۰ میلی مول آسپیرین و سیانات پتاسیم قرار می‌گرفت ــ در مقایسه با زمانی که محیط حاوی سیانات پتاسیم گذاشته می‌شد ــ از غلظت کدورت آن کاسته می‌گردید (شکل ٤، قسمت پایین سمت چپ). در صورتی که اگر عدسیها در دمای ۲۰ درجه، قبل از اینکه در محیط حاوی سیانات قرار گیرند در محیطی دارای آسپرین انکوبه می‌گردیدند تقریباً دیگر کدورتی در آنها مشاهده نمی‌شد (شکل ٤، قست پایین سمت راست).

اثر مفید آسپیرین موقعی به‌خوبی مشخص می‌شد که عدسیها در معرض دمای ۲۵ درجه سانتیگراد قرار می‌گرفتند، زیرا هم عدسیهایی که در محیط حاوی آسپیرین و سیانات، به طور توأم، قرار گرفته‌اند و هم آنهایی که قبل از اینکه در معرض سیانات قرار گیرند در مجاورت آسپرین گذاشته شده بودند به‌طور کامل شفاف می‌شدند (شکل ۵، عدسیهای پایین‌شکل). در صورتی که عدسیهایی که در محیط سیانات به تنهایی انکوبه شده بودند به هنگام گرم شدن (در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد) هنوز مقداری کدورت از خود نشان می‌دادند (شکل ۵ قسمت بالا، عدسی سمت چپ).



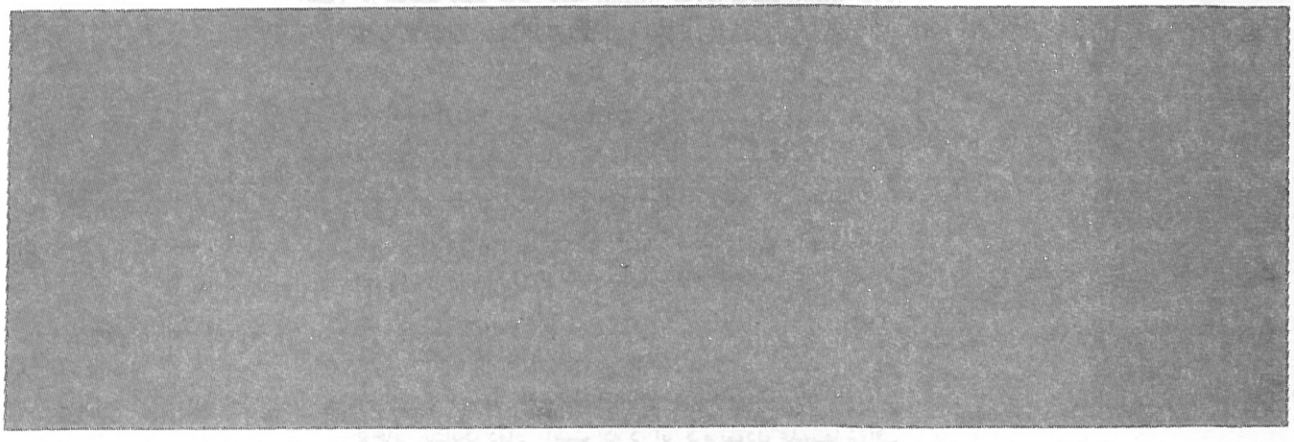
شکل ٤. عدسی موش بعد از انکوباسیون به مدت ۱۸ ساعت در محیطهای ذیل: در محیط های شاهد یا Minimal Essential Medium (MEM) (عدسی سمت راست در بالا)؛ ۱۰ میلی مول سیانات در MEM (قسمت بالا سمت چپ)؛ ۱۰ میلی‌مول سیانات و ۱۰ میلی‌مول اسپیرین در MEM (قسمت پایین سمت چپ) و ۱۰ میلی‌مول سیانات در MEM. در این حالت عدسیها قبلاً به مدت ۵ ساعت در ۱۰ میلی مول آسپرین قرار می‌گرفتند (قسمت پایین سمت راست).

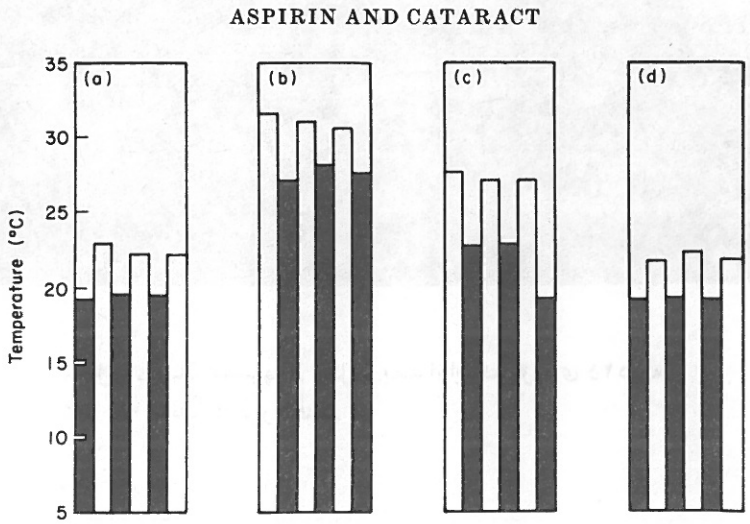
دمایی که طی آن کدورت به هنگام سرد نمودن در عدسیها ظاهر می‌شود برای هر عدسی متفاوت است و آن را می‌توان با سرد و گرم کردن عدسیها مشخص کرد.



شکل ۵. همان عدسیهای شکل ٤ بعد از اینکه در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد قرار گرفتند.

یک سری کامل آزمایش و نتایج حاصله از آن در رابطه با دمای تجزیه فاز در شکل ٦ مشخص شده است و نشان می‌دهد انکوباسیون عدسیها در محیط سیانات ــ در مقایسه با محیط کنترل (MEM) ــ دمای تجزیه را حدود ۸ درجهٔ سانتیگراد افزایش می‌دهد.





شکل ٦. عدسیهای به‌دست آمده ازموشهای ۵۲ روزه که درمحیطهای زیر انکوبه شده‌اند:

الف) درمحیط تغییر شکل یافتهٔ MEM؛ ب) درمحیط MEM حاوی ۵ میلی‌مول سیانات پتاسیم؛ ج) درمحیطMEMحاوی۱۰ میلی‌مول آسپیرین و ۵ میلی‌مول سیانات پتاسیم؛ د) محیط MEM حاوی ۱۰ میلی‌مول آسپیرین پس ازمجاورت با چنین محیطی درمحیطی حاوی ۵ میلی‌مول سیانات. درپایان آزمایش فقط عدسیهایی که درمحیط حاوی۵ میلی‌مول سیانات به تنهایی قرار گرفته بودند در دمای ۲۳ درجه سانتیگراد (دمای اتاق) از خود کدورت نشان می‌دادند و بقیه شفاف بودند. هر عدسی چندین بار سرد و گرم می‌شد که نتایج حاصل ازآن در شکل نشان داده شده است. ستونهای توپرمبین دمایی است که طی آن عدسیها به هنگام سردشدن کدرمی‌شوند و ستونهای توخالی نشانگر دمایی است که در اثر گرم نمودن عدسیها شفاف می‌شوند.

جدول ۳. دماهای تجزیه فاز
در عدسیهای چشم موش پس از انکوباسیون در محیط تغییر یافتهٔ MEM به علاوه مواد مختلف.

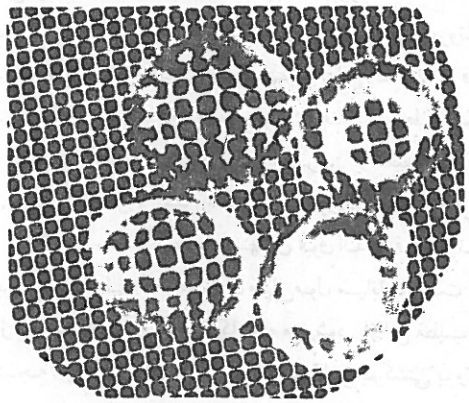
تجزیه فاز ±SD(number)	مادهٔ اضافه شده	سن (روز)
۲۴/۲ ± ۰/۶۱ (۳)°	هیچ گونه محلولی به محیط اضافه نشد	۴۱-۴۸
۲۰/۲۴ ± ۱/۶۴ (۵)	۱۰ میلی‌مول سیانات پتاسیم	
۲۷/۶۳ ± ۰/۲۷ (۵)°°	۱۰ میلی مول سیانات پتاسیم+۱۰ میلی‌مول آسپیرین	
۲۰/۷۸ ± ۲/۱۱ (۱۲)°	هیچ گونه محلولی به محیط اضافه نشد	۵۲-۶۵
۲۵/۶۴ ± ۲/۲۹ (۱۱)	۵ میلی‌مول سیانات پتاسیم	
۲۱/۹۳ ± ۱/۶۶ (۸)°°	۵ میلی‌مول سیانات پتاسیم+۱۰ میلی‌مول آسپرین	
۱۸/۹۹ ± ۰/۹۹ (۷)°	انکوباسیون عدسیها با ۱۰ میلی‌مول آسپیرین و سپس اضافه‌کردن ۵ میلی‌مول سیانات پتاسیم	

° اختلاف بین آنها و عدسیهایی که در محیط حاوی سیانات پتا سیم انکوبه شده بودند قابل توجه است $p < 0.001$
°° اختلاف بین آنها و عدسیهایی که در محیط سیانات پتاسیم انکوبه شده بودند قابل توجه می باشد. $p < 0.01$

در جدول ۳، عدسیها پس از قرار گرفتن در محیطهای مختلف در دمای ۲۷ درجهٔ سانتیگراد قرار می‌گرفتند. پس از عمل فوق، کلیهٔ آنها بجز دسته‌ای که در محلول سیانات تنها قرار داده شده بودند شفاف می‌گردیدند. اضافه نمودن آسپیرین به محیطی که حاوی سیانات بود از کدورت عدسی جلوگیری به عمل می‌آورد. علاوه بر این، قرار دادن عدسیها در آسپیرین قبل از اینکه در محیط سیانات قرار گیرند، از ایجاد کدورت در آنها جلوگیری می‌کرد. به نظر می‌رسد که قرار دادن عدسیها در محیط حاوی آسپیرین قبل از اینکه در محیط حاوی سیانات گذاشته شوند ــ در مقایسه با موقعی که همزمان با قرار دادن عدسیها در محیط سیانات آسپیرین هم به آن اضافه می‌شد ــ در جلوگیری از تولید کدورت اثر بهتری به همراه داشته باشد. مشاهده شده است که اگر سیانات نشاندار شده توسط مواد رادیواکتیو را به پروتئینهای محلول عدسی اضافه کنیم سیانات به شکل یکنواخت با آنها ترکیب می‌شود(۲۳). توسط آسپیرین از ترکیب سیانات با پروتئینهای عدسی می‌توان جلوگیری کرد(۲۵). سالیسیلات حتی با دوزی برابر ۱۰۰ میلی مول اثر ناچیزی در جلوگیری از ترکیب شدن سیانات با پروتئینهای عدسی دارد و مقدار کم سالیسیلات فاقد هرگونه اثری می‌باشد. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که گروه استیل آسپیرین (که اسیداستیل سالیسیلیک است) در جلوگیری از کاربامیلاسیون پروتئینهای عدسی توسط سیانات نقش مهمی ایفا می‌نماید. برای اینکه نقش محافظتی گروه استیل آسپیرین در جلوگیری از کاربامیلاسیون پروتئینهای عدسی بهتر مشخص شود در یک آزمایش محلولهایی از پروتئینهای عدسی به تنهایی و یا در حضور ۱۰۰ میلی‌مول آسپیرین و یا ۱۰۰ میلی‌مول اسیدسالیسیلیک به مدت ۱۴۴ ساعت درانکوباتورقرارداده شدند. پس از این، پروتئینهای انکوبه شده با هر کدام از مواد فوق دیالیز گردیدند و به هر نمونه سیانات نشاندار شده با مواد رادیواکتیو اضافه گردید و سپس کاربامیله شدن پروتئینها توسط مادهٔ فوق اندازه گیری شد. مشاهده شد که هرگاه پروتئینهای عدسی قبل از اینکه در معرض سیانات قرار گیرند با ۱۰۰ میلی‌مول آسپیرین انکوبه شوند تغییراتی در آنها پدید می‌آید. این تغییرات به گونه‌ای است که اگر توسط دیالیز آسپیرین از محیط خارج شود پروتئینها در مجاورت سیانات کاربامیله نمی شوند. تغییرات فوق را هیچ گاه نمی‌توان در پروتئینهای عدسی که در محیط حاوی ۱۰۰ میلی‌مول اسید سالیسیلیک انکوبه شده بودند مشاهده کرد. این نشان می‌دهد که گروه استیل آسپیرین در محافظت پروتئینها از کاربامیلاسیون توسط سیانات نقش مهمی ایفا می‌کند. نکتهٔ قابل توجه این است که تغییر ایجاد شده در پروتئینهای عدسی توسط آسپیرین قابل برگشت نیست، به‌طوریکه با حذف آسپیرین از محیط دوام آن باقی می‌ماند. گفته شد گروه استیل آسپیرین با پروتئینهای قابل حل عدسی ترکیب می‌شود. حال اگر پروتئینهای فوق الذکر قبل از تماس با آسپیرین، در محیطی که حاوی ۵ میلی‌مول سیانات است قرار داده شوند، از ترکیب استیل با آنها کاسته می‌شود. از این مطلب می‌توان چنین نتیجه گرفت که آسپیرین به طور غیرقابل برگشتی پروتئینهای عدسی را تغییر می‌دهد و قسمتی از عمل فوق به صورت رقابت با سیانات صورت می‌گیرد: بدین ترتیب که گروه استیل می‌تواند با اشغال محلهای قابل جانشینی توسط سیانات از کاربامیلاسیون اسیدهای آمینه جلوگیری به‌عمل آورد. همچنین نشان داده شده است که آسپیرین با استیلاسیون اسیدآمینهٔ لیزین موجود در آلبومین موش آنرا در برابر گلیکوزیلاسیون محفوظ نگاه می‌دارد(۲۷). روشن شدن این که آیا این عمل در روی پروتئینهای عدسی هم صورت می‌پذیرد یا نه به مطالعهٔ بیشتر نیاز دارد. به نظر می‌رسد که در مقایسه با داروهای جدیدی که جهت پیشگیری کاتاراکت مورد مطالعه قرار گرفته اند آسپیرین ماده‌ای مناسب باشد، زیرا که دارای عوارض جانبی کم و از نظر قیمت نیز فوق العاده ارزان است. با این حال برای اینکه از این ماده در پیشگیری از کاتاراکت استفاده علمی شود احتیاج به مطالعات اپیدمیولوژیک بیشتری می‌باشد.

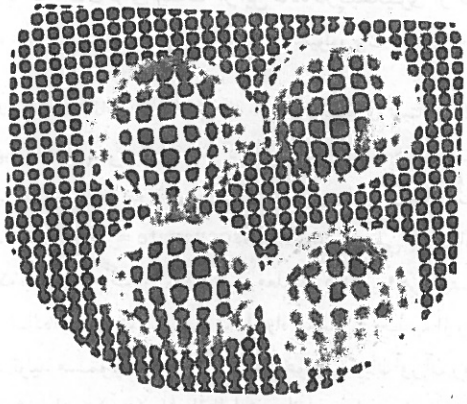
دیدیم که سیانات با کاربامیله کردن اسیدهای آمینهٔ تشکیل دهندهٔ پروتئینهای عدسی می‌تواند باعث کدورت این عضو شود. می‌دانیم که در دسامبر سال ۱۹۸۴ در شهر بوپال هندوستان حدود ۴۵ تُن متیل ایزوسیانات methylisocyanate = MIC سمی به خارج نشت نمود که باعث مرگ ۲۵۰۰ نفر و معلول کردن ۹۰ هزار نفر گردید. MIC ماده‌ای است سمی که از راه تنفس و جذب از راه پوست می‌تواند تولید مسمومیت نماید و اگر چه عوارض زیان آور آن روی چشم بررسی شده است(۲۸) ولی از اثرات درازمدت این ماده اطلاع دقیقی در دست نیست. ایزوسیانات سدیم می‌تواند سبب کاتاراکت و نوروپاتی‌های محیطی گردد(۲۹) و همچنین ایزوسیانات پتاسیم

ماده‌ای است که در شیشه (in virto) با پروتئینهای عدسی واکنش می‌کند(۲٤) و باعث تغییرات سطح پروتئینها و درنتیجه کدورت عدسی می‌گردد(۲۵). نشان داده شده است(۳۰) که MIC می‌تواند باعث کدورت عدسی شود. بنابراین، احتمال می‌رود که در درازمدت افراد به ظاهر سالمی که در بوپال زندگی می‌کنند دچار کاتاراکت شوند. در جهت اثبات این مطلب که MIC ماده‌ای است مولد کاتاراکت، هاردینگ وریکسون(۳۰) نشان دادند که هرگاه عدسی چشم موشهای جوان را در محیطی حاوی ۵۰ میلی‌مول MIC قرار دهند دچار کدورت می‌شود (شکل۷). این امر یادآور تولید کدورت در عدسی در محیط سرما (تجزیهٔ فاز) و یا قرار دادن آن در سیانات پتاسیم می‌باشد.



شکل ۷. دو عدسی در سمت چپ شاهد می‌باشند و دو عدسی قرار گرفته در طرف راست در ۵۰ میلی‌مول MIC و دمای ۳۷ درجهٔ سانتیگراد انکوبه گردیده‌اند.

همانگونه که قبلاً توضیح داده شد تولید کدورت در عدسی از طریق جداسازی پروتئینهای آنها (تجزیهٔ فاز) امری است قابل برگشت، به‌طوری که هرگاه در دمای ۲٤/۵ درجهٔ سانتیگراد گرم شوند مجدداً شفافیت خود را بازمی‌یابند (شکل۸).



شکل ۸. همان عدسیهای شکل ۷ هستند که در دمای ۲٤/۵ درجهٔ سانتیگراد از آنها عکس‌برداری شده است.

دمای تجزیهٔ فاز برای عدسیهای شاهد ۱/٤±۱٦/۷ درجهٔ سانتیگراد است، درصورتی که هرگاه در محیط MIC قرار گیرند این دمای تجزیه به ۰/۹±۲۲ درجه سانتیگراد افزایش می‌یابد. این تغییر دمای تجزیهٔ فاز احتمالاً در اثر تغییرات بار الکتریکی پروتئین سطحی عدسی در اثر MIC پدید می‌آید. همانگونه که قبلاً گفته شد تغییرات شیمیایی ایجاد شده در پروتئینهای عدسی می‌تواند در اثر عوامل مختلفی از قبیل اسهال، دیابت، نارسایی کلیه و گالاکتوزمی، سیانات، اتانول، نفتالین و استروئیدها اتفاق افتد. همچنین عوامل فوق دارای اثرات افزایشی (additive effects) روی یکدیگر می‌باشند: بدین معنی که، هرگاه توأماً در یک بیمار وجود داشته باشند با شدت بیشتری عدسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بنابراین، در منطقه‌ای مانند بوپال که به‌خودی خود منطقه‌ای است کاتاراکت خیز(۱۰) انتشار MIC می‌تواند خطر ابتلا را در آینده افزایش دهد.

مطالعهٔ اولیه در استان خوزستان

جهت آگاهی از رابطهٔ احتمالی بین اسهال و کاتاراکت در این استان تعداد ۱۰۰عدد عدسی خارج شده ازچشم بیماران مبتلا به کاتاراکت را که از نواحی مختلف استان به بیمارستان جندی‌شاپور اهواز مراجعه کرده بودند همراه با پرسشنامه‌ای که در آن قد، وزن، سن بیمار و منبع آب، تعداد دفعات ابتلا به اسهال در طول حیات ــ تا جایی که بیمار به خاطر می‌آورد ــ متوسط تعداد دفعات اجابت مزاج در روز و قوام مدفوع قید شده بود به مرکز چشم‌پزشکی نافیلد (Nuffield) وابسته به دانشگاه آکسفورد جهت تجزیه فرستاده شد. در آنجا مقدار هموسیترولین عدسیها اندازه گیری گردید.

نتایج به‌دست آمده اولیه (جدول ٤) نشان داده است که مقدار هموسیترولین موجود در عدسیهای ارسالی فوق‌العاده ناچیز و در اکثر موارد قابل اندازه گیری نبوده است. درعوض دو ترکیب دیگر که از ماهیت آنها تاکنون اطلاع دقیقی به‌دست نیامده است و دکتر هاردینگ آنها را peak B و peak A نامگذاری کرده است درعدسیها به وفور یافت می‌شد. عدسیهای گرفته شده از هندوستان نیز حاوی مقادیر زیادی peak B و peak A می‌باشند، ولی مقدارشان بر طبق آزمایشات هاردینگ کمتر از مقادیر موجود درعدسیهای ارسالی از ایران می‌باشد.

هاردینگ معتقد است که این امکان وجود دارد که درعدسیهای ارسالی هموسیترولین خود تجزیه شده به ترکیباتی چون Peak B و Peak A تبدیل شده‌باشد(البته این امر هنوز در حد فرضیه می‌باشد). جهت مزید اطلاع یادآور می‌شود که ارسال عدسی از ایران به دانشگاه آکسفورد هنوز ادامه دارد و نتایج قطعی متعاقباً اعلام خواهد شد.

جدول ٤. نتایج اولیهٔ تجزیهٔ پروتئینهای عدسیهای ارسالی به دانشگاه آکسفورد

عدسی شماره	درصدلیزین+ هموسیترولین +پیک A + پیک B			حمله های شدید اسهال	وزن(کیلوگرم) / قد(متر)	منبع آب
	هموسیترولین	Peak A	Peak B			
٤	۰	ناچیز	۰	۵-۳	۲۲/۸	رودخانه
۱۳	۰	۸*	۸*	معدود	۲٤/۰	رودخانه
۲۰	۰	۰	۰	۳-۲	۱۹/۲	چاه
۲۳	۰	۱/۵*	۳/۰*	۳-۲	۲۲/۰	چاه-رودخانه
۲٦	۰	۰	۰	به خاطرنمی آورد	۲٤/	رودخانه
۷۹	۰	۳/۱	۳*	—	—	—
۳	۰	ناچیز	٦/٦	؟	۱۸/۱	چاه
۱۱	۰	۰	۵/۵(۲)	٤-۲	۱۹/٤	چاه
۱۲	۰	۰	۰	۳-۲	۲۰	چاه
۱۸	ناچیز	۰	۸/٦	٦	۲٤	رودخانه
۲۸	ناچیز	۰	۱۱/٦	؟	۲۱/۵	رودخانه
۳۲	ناچیز	۰	۷/۳	؟	۲۲	رودخانه
۳٦	؟	۵/۸(۲)	۱۳/۲(۲)	؟	۲۰/۸	حوض-چاه
٤۳	؟	۰	ناچیز	۸-۷	۲۲/۱	رودخانه
٤٤	۰	۱/۵	۸/۹	۷-٦	۲۱/۵	رودخانه
۵۹	۰	۰/۷	۱/۱			
۷۱	؟	۱/۵	۸/۵			
۷۲	؟	٦/٤۰/۷				
۸۵	۰	۰	۰			

* تخمین زده شده

مراجع

1. Sorbsy A: Cataract: Some statistical and genetic aspects. Exp Eye Res 1:296–99
2. Sommer A: Cataract as an epidemiologic problem. Am J Ophthalmol 83:334–39, 1977
3. Chatterjee A, Milton RC, Thyle S: Prevalence and aetiology of cataract in Punjab. Br J Ophthalmol 66:35–42, 1982
4. Chatterjee A: The human lens in relation to cataract, in Ciba foundation symposium. Elsevier, 19, 1973,PP 265–276
5. Harding JJ, Rixon KC Is diarrhea a major cause of cataract in some tropical countries? Metab& Pediat Ophthalmol 5:161–166, 1981
6. Harding JJ: Changes in lens proteins in cataract, in The eye lens as a tool for molecular and cellular sciences(Ed Bloemendal H). John Wiley, New York, 1980
7. Harding JJ:Possible causes of the unfolding of proteins in cataract and a new hypothesis to explain the high prevalence of cataract in some countries, in: Aging of the lens, Regnult F, Hockwin O and Courtois Y (eds). Elsevier, Holland, 1980, PP 71–80
8. Harding JJ: Conformational changes in human lens proteins in cataract. Biochem J

129:97–100, 1972
9. Stevens V J, Rouzer CA, Monnier VM, Cerami A: Diabetic cataract formation: Potential role of glycosylation of lens crystallins. Proc Natl Acad Sci USA 75:2918–22, 1978
10. Minassian DC, Mehra V, Jones BR: Dehydrational crises from severe diarrhea or heatstroke and risk of cataract. Lancet 1984, PP 751–53

تشکر و قدردانی

کلیه عدسیهای ارسالی به دانشگاه آکسفورد توسط آقای دکتر عبدالرحیم بغدادی آسیستان سابق بخش چشم بیمارستان امام خمینی اهواز در اختیار اینجانب قرار گرفت که بدینوسیله از ایشان تشکر بعمل می‌آید.

دکتر جی.جی. هاردینگ از بخش چشم‌پزشکی دانشگاه آکسفورد در نوشتن این مقاله و همچنین در آنالیز عدسیهای ارسالی نگارنده را یاری دادند که از ایشان نیز سپاسگزاری می‌شود.