Srinagaind Hosp Med J 1992; 7(3) 140-145

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เป็นนิ่วในถุงน้ำดี

ทวีพร สิทธิราชา,
สร้อยสังวาลย์ สาตรักษ์,

รศ.ดร.ทวีพร สิทธิราชา, ภาควิชาสรีรวิทยา
ผศ.ดร.สร้อยสังวาลย์ สาตรักษ์, ภาควิชาชีวเคมี
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

ประชากรในโลกจำนวนมากที่มีก้อนนิ่วในถุงน้ำดีโดยที่ 70-90 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนทั้งหมดจะไม่มีอาการเจ็บปวดใด ๆ แสดงให้เห็น (Way & Sleisenger, 1989) การตรวจพบก้อนนิ่วมักเป็นเหตุบังเอิญจากการเข้ารับการตรวจเช็คร่างกายประจำปี หรือในระหว่างเข้ารับการรักษาอาการเจ็บป่วยอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบน้ำดี จึงดูเหมือนว่านิ่วในถุงน้ำดีไม่มีอันตรายใด ๆ แต่การสืบค้นประวัติผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของถุงน้ำดีในสหรัฐอเมริกาบ่งชี้ว่าก้อนนิ่วในถุงน้ำดีน่าจะทำให้บุคคลนั้นมีโอกาสเป็นมะเร็งถุงน้ำดีสูงกว่าคนทั่วไป (Hardy & Volk, 1970; Moossa, et al., 1975; Way & Sleisenger, 1989)

ก้อนนิ่วในถุงน้ำดีแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ชนิดที่ 1 มีผลึกแกนกลางเป็นสารคอเลสเตอร์รอลและทั้งก้อนมีสารนี้สูงกว่าสารอื่น ๆ จึงเรียกว่านิ่วคอเลสเตอร์รอล (cholesterol gallstone) ชนิดที่ 2 มีผลึกแกนกลางเป็นสารบิลิรูบินซึ่งมีสีเหลืองและทั้งก้อนมีประมาณบิลิรูบินมากกว่าสารอื่น จึงเรียกว่านิ่วสี (pigment stone) หรือนิ่วบิลิรูบิน (bilirubin stone) และชนิดที่ 3 มีผลึกแกนกลางเป็นสารผสมของคอเลสเตอร์รอลและบิลิรูบิน เรียกว่านิ่วผสม (mixed stone) ก้อนนิ่วทุกชนิดจะมีผลึกแคลเซี่ยมมาเกาะแทรกด้วย ทำให้ก้อนนิ่วมีขนาดใหญ่ขึ้น ผู้ป่วยทางซีกโลกตะวันตกที่มีนิ่วในถุงน้ำดีจะเป็นนิ่วคอเลสเตอร์รอลสูงถึง 75 เปอร์เซ็นต์ ที่เหลือเป็นนิ่วสีและนิ่วผสม (Whiting, et al., 1983; Nilsell, et al., 1985; Holzbach, 1986) ข้อมูลทั่วไปสนับสนุนสมมุติฐานที่ว่าคนอ้วนที่กินอาหารมีไขมันคอเลสเตอร์รอลสูงจะทำให้เป็นนิ่วในถุงน้ำดีได้ง่าย (Li, et al., 1987; Nilsell, et al., 1985; Pellegrini, et al., 1986; Hale, et al., 1987; Roslyn, et al., 1987; Holzbach, 1986)

แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งถุงน้ำดีมีเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยที่ไม่ได้สัมพันธ์กับภาวะอ้วนและหญิงจะเป็นมากกว่าชาย (Hardy & Volk, 1970) จึงเป็นที่น่าสนใจว่าคงจะมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ด้วยที่ทำให้เกิดนิ่วในถุงน้ำดี แล้วก้อนนิ่วจึงกระตุ้นให้เกิดมะเร็งในถุงน้ำดี ปัจจัยเสี่ยงที่คาดว่าทำให้เกิดนิ่วในถุงน้ำดีได้ง่ายมีดังนี้คือ

1. การรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง (Lee & Scott, 1982; Li, et al., 1987; Nilsell,

et al., 1985; Pellegrini, et al., 1986; Hale, et al., 1987; Roslyn, et al., 1987; Holzbach, 1986)

2. หญิงที่ใช้ยาคุมกำเนิดที่มีสารสเตอร์รอยเป็นองค์ประกอบ (Holzbach, 1986)

3. ภาวะที่ฮอร์โมนเพศเปลี่ยนแปลงมาก ช่วงวัยหมดประจำเดือน และภาวะที่ฮอร์โมนเพศเปลี่ยนแปลงช่วงก่อนคลอด 3 เดือน (Ryan, 1985)

4. คนไข้โรค์เบาหวาน (Nowak, et al., 1986; Yagihashi & Sima, 1986; Stone, et al., 1988)

5. การรับประทานอาหารคาร์โบฮัยเดรทที่ไม่มีกาก เช่น น้ำตาลและแป้งข้าวต่าง ๆ ที่ไม่มีกาก (Thornton, et al., 1983)

6. ภาวะท่อน้ำดีอุดตันทำให้ถุงน้ำดีบีบตัวไล่น้ำดีเข้าสู่ลำไส้เล็กไม่ได้ หรือภาวะกล้ามเนื้อเรียบในถุงน้ำดีไม่ทำงานจึงไม่บีบตัวไล่น้ำดีออกจากถุงน้ำดี (Bernhoft, et al.,1983; Naryshkin, et al.,1987)

7. การผ่าตัดกระเพาะอาหารบางส่วนทิ้งอาจตัดใยประสาทที่ไปควบคุมการหดตัวของถุงน้ำดีขาดไปด้วย (Takahashi, et al.,1986)

8. ผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางสายยางที่ต่อเข้าสู่หลอดเลือดโดยตรงอยู่เป็นเวลานาน ๆ (Hopman, et al.,1987; Holzbach, 1986)

9. ไขสันหลังถูกทำลาย (Apstein & Dalecki-chipperfield, 1987)

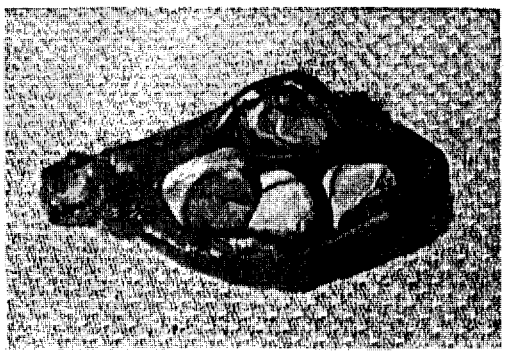
10. เส้นประสาทออโตโนมิกถูกทำลาย (Wilbur, et al.,1975; Bjorch, et al.,1984; Axelsson, et al., 1985)

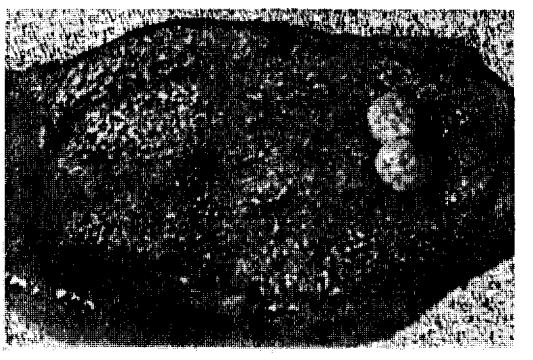
11. ผู้ป่วยโรคเบาหวานเรื้อรัง ซึ่งมักทำให้การทำงานของระบบประสาทออโตโนมิก และระบบประสาทอื่น ๆ ถูกทำลายด้วย (Burnstein, et al.,1983; Nowak, et al., 1986; Yagihashi & Sima, 1986; Stone, et al., 1988)

12. ภาวะที่มีปริมาณออกซิเจนแรดดิเคิลในร่างกายสูง (Hale, et al.,1987)

13. ภาวะที่ในน้ำเลือดมีไขมันบางกลุ่มต่ำผิดปกติคือมี high density lipoprotein (HDL) ต่ำเกินไป หรือกินอาหารที่มีไขมันไม่อิ่มตัวอยู่เป็นเวลานาน หรืออยู่ในระหว่างการรักษาเพื่อลดไขมันในร่างกายลง (Holzbach, 1986)

14. คนไข้เป็นโรคตับที่ทำให้มีการสร้างน้ำดีที่มีองค์ประกอบผิดไปจากปกติ (Holzbach, 1986)





ปัจจัยเสี่ยงทั้งหลายที่อาจเร่งการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีตามที่กล่าวมาทั้งหมดนี้ ดูคร่าวๆ จะแตกต่างกันมาก แต่จากการศึกษากลไกของการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีพบว่าเกิดจากความผิดปกติในถุงน้ำดี 3 ประการคือ ประการที่ 1 กล้ามเนื้อเรียบในผนังถุงน้ำดีอยู่ในภาวะคลายตัวถุงน้ำดีจึงบีบตัวได้น้อยลง (Pitt, et al. 1982) ประการที่ 2 ความเข้มข้นของน้ำดีในถุงน้ำดีผิดปกติ (Doty, et al., 1983) และประการที่ 3 ถุงน้ำดีมีการสร้างสารเร่งการตกผลึกมากขึ้น หรือลดการสร้างสารยับยั้งการตกผลึกลง (Holzbach, 1986; Gollish, et al.,1983) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวมาแล้วมักจะทำให้เกิดความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือหลายอย่างควบคู่กันไปจึงกระตุ้นให้เกิดนิ่วขึ้น

น้ำดีถูกสร้างในตับแล้วไหลตามท่อน้ำดีเข้าไปเก็บไว้ในถุงน้ำดี ในระหว่างการกักเก็บนี้น้ำส่วนหนึ่งจะถูกดูดกลับเข้าสู่เส้นเลือด ในขณะเดียวกันเยื่อบุผิวด้านในสุดของถุงน้ำดีจะขับสารเมือกและสารหลายชนิดเข้าผสมกับน้ำดี ทำให้น้ำดีมีองค์ประกอบเปลี่ยนไปโดยมีความเข้มข้นมากขึ้น และมีสารหลายชนิดขึ้น ถ้าการทำงานในขั้นตอนนี้ผิดปกติจะทำให้น้ำดีมีความเข้มข้นมากขึ้น โดยเฉพาะมีคอเลสเตอร์รอลและสารเมือกมากกว่าปกติ ทำให้คอเลสเตอร์รอลตกผลึกและมีคอเลสเตอร์รอลกับสารอื่นๆ มาเกาะมากขึ้นเรื่อยๆ จนกลายเป็นก้อนนิ่ว นอกจากนี้เซลล์บุผิวอาจหลั่งสารที่ช่วยเร่งการตกตะกอนของน้ำดี หรือลดการหลั่งสารยับยั้งการตกตะกอน จึงทำให้มีโอกาสเกิดเป็นนิ่วในถุงน้ำดีได้ง่ายขึ้น (Gallinger, et al. 1985; Papageorgiou & Lynn, 1985)

ในภาวะปกติถุงน้ำดีจะบีบตัวเล็กน้อยเป็นระยะๆ น้ำดีจึงถูกผลักให้ไหลวนอยู่บ่อยๆ ไม่อยู่นิ่งกับที่ และน้ำดีจำนวนเล็กน้อยจะถูกบีบเข้าสู่ลำไส้เล็กทุกครั้งที่ถุงน้ำดีบีบตัว เมื่อรับประทานอาหารถุงน้ำดีจะบีบตัวแรงขับน้ำดีจำนวนมากเข้าสู่ลำไส้เล็กเพื่อช่วยในการย่อยอาหารประเภทไขมัน ถ้าถุงน้ำดีไม่บีบตัวจะเป็นผลให้น้ำดีอยู่นิ่งกับที่ ทำให้เกิดการตกตะกอนของไขมันหรือเกลือแคลเซียมจึงเกิดเป็นนิ่วในถุงน้ำดีขึ้น

จากกลไกการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีดังที่กล่าวมาแล้ว จะสามารถจำแนกปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่คาดว่าจะกระตุ้นในการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบในถุงน้ำดีบีบตัวลดลง กลุ่มที่ 2 ทำให้ความเข้มข้นและองค์ประกอบของน้ำดีผิดปกติ ภาวะผิดปกติบางอย่างจะกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติได้ทั้ง 2 กลุ่มอาการ

กลุ่มที่ 1 ปัจจัยที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบในถุงน้ำดีบีบตัวลดลง

โรคที่อาจทำให้กล้ามเนื้อเรียบในถุงน้ำดีบีบตัวลดลงคือ โรคเบาหวาน ภาวะไขสันหลังขาด การให้สารอาหารเข้าหลอดเลือดโดยตรงอยู่เป็นเวลานาน การผ่านการผ่าตัดกระเพาะอาหารบางส่วนทิ้ง และประสาทออโตโนมิกถูกทำลาย ภาวะผิดปกติเหล่านี้จะทำให้ประสาทออโตโนมิกที่ควบคุมกล้ามเนื้อเรียบของถุงน้ำดีทำงานไม่ได้เหมือนเดิม หรือระบบประสาทออโตโนมิกถูกทำลายหายไป ถุงน้ำดีจึงบีบตัวลดลง นอกจากนี้ภาวะท่อน้ำดีอุดตันและการเปลี่ยนแปลงฮอร์โมนเพศหญิงช่วงก่อนคลอด อาจทำให้กล้ามเนื้อเรียบในถุงน้ำดีตอบสนองต่อการกระตุ้นโดยใยประสาทและฮอร์โมนลดลงโดยไม่ทราบกลไกแน่ชัด ถุงน้ำดีจึงบีบตัวให้น้ำดีเข้าสู่ลำไส้เล็กได้น้อยลง

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรระมัดระวังควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัด เพราะปัจจัยเสี่ยงในข้อที่จะกล่าวต่อไปนี้จะเสริมให้มีโอกาสเป็นนิ่วในถุงน้ำดีได้ง่ายขึ้น

กลุ่มที่ 2 ปัจจัยที่ทำให้ความเข้มข้นและองค์ประกอบของน้ำดีผิดปกติ

การกินอาหารที่มีไขมันสูงจะทำให้มีไขมันในน้ำดีสูงเช่นกัน ซึ่งในขณะที่น้ำดีที่มีองค์ประกอบผิดสัดส่วนนี้ถูกเก็บอยู่ในถุงน้ำดี ก็จะกระตุ้นเซลล์บุผิวให้หลั่งสารเมือกออกมามากขึ้น (Lee & Nicholls, 1986) ในขณะเดียวกันจะมีการดูดซึมน้ำออกจากถุงน้ำดีมากกว่าปกติ น้ำดีจึงมีความเข้มข้นสูงขึ้นและตกตะกอนเป็นแกนของก้อนนิ่วได้ง่ายขึ้น ส่วนการกินอาหารคาร์โบฮัยเดรทที่มีกากน้อยจะทำให้ปริมาณคอเรสเตอร์รอลในน้ำดีสูงมากขึ้น เนื่องจากร่างกายนำเอาคาร์โบฮัยเดรทประเภทนี้มาสังเคราะห์เป็นไขมันได้ง่าย คอเลสเตอร์รอลความเข้มข้นสูงจะมีโอกาสตกผลึกเป็นแกนของก้อนนิ่วได้เช่นกัน

ปริมาณคอเรสเตอร์รอลในน้ำดีจะมีความเข้มข้นสูงในภาวะอื่น ๆ อีกคือ สตรีที่กินยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของสารสเตอร์รอย, ผู้ที่ไขมันกลุ่ม HDL ในน้ำเลือดลดลง, การกินอาหารที่มีไขมันไม่อิ่มตัวอยู่เป็นเวลานาน ๆ และอยู่ในระหว่างการรักษาเพื่อลดไขมันในร่างกายลง

ส่วนคนไข้ที่ได้รับสารอาหารดัดแปลงเข้าทางหลอดเลือดนาน ๆ พบว่าถุงน้ำดีจะหลั่งสารเมือกมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นการช่วยเร่งในน้ำดีตกตะกอนได้ง่ายขึ้น สารอื่น ๆ ที่อาจทำหน้าที่เร่งการตกผลึก หรือทำหน้าที่ยับยั้งการตกผลึกของน้ำดียังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัด ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าอยู่

นิ่วในถุงน้ำดีอาจจะรักษาได้ไม่ยากโดยใช้ยาละลายก้อนนิ่วขนาดเล็ก (Holzbach, 1986) หรือผ่าตัดเอาก้อนนิ่วขนาดใหญ่ออก แต่ที่น่ากังวลคือ ผลข้างเคียงของการมีนิ่วในถุงน้ำดี โดยที่คนไข้ไม่รู้ตัวซึ่งผลอาจจะร้ายแรงกว่าที่คาดคิด เนื่องจากมีผู้พบว่ามวลสารแปลกปลอมในถุงน้ำดีจะก่อให้เกิดมะเร็งในถุงน้ำดีได้ (Moossa, et al., 1975) และมวลสารแปลกปลอมในถุงน้ำดียังเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในถุงน้ำดีถึงแม้จะได้รับสารก่อมะเร็งเป็นจำนวนน้อยก็ตาม (Kowalewski & Todd, 1971)

ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยมีผู้ป่วยด้วยโรคพยาธิใบไม้ในตับเป็นจำนวนมาก ซึ่งโรคพยาธิใบไม้ในตับเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเป็นมะเร็งในท่อน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Juttijudata, et al., 1985) เนื่องจากกลไกของการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีและปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดมะเร็งในท่อน้ำดียังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ดังนั้นข้อมูลเรื่องปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดนิ่วและมะเร็งในถุงน้ำดี อาจใช้เป็นพื้นฐานที่จะนำไปศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในท่อน้ำดีอื่น ๆ ได้บ้าง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคุณมาริสา จำปานา ที่ช่วยพิมพ์บทความด้วยความเรียบร้อย

เอกสารอ้างอิง

Apstein, M.D. and Dalecki-chipperfield, K. (1987). Spinal cord injury is a risk factor for gallstone disease. Gastroenterology, 92:966-8.

Axelsson, H., Henriksson, R., Danielsson, A°. and Wahlin, T. (1985). Glycoprotein secretion

from mouse gallbladder principal cells after chronic variation in parasympatertic activity : A morphometric study after vagotomy and cholinergic superstimulation. Scand. J. Gastroenterol. 20:727-33.

Bernhoft, R.A., Pellegrini, C.A., Broderick, W.C. and Way, L.W. (1983). Pigment sludge and stone formation in the acutely ligated dog gallbladder. Gastroenterology 85:1166-44.

Björck, S., Ahlman, H. and Dahlström, A. (1984). Effect of extrinsic denervation on the rate of net water transport of the feline gall bladder. Gut. 25:603-10.

Burnstein, M.J., Ilson, R.G., Petrunka, C.N., Taylor, R.D. and Strasberg, S.M. (1983). Evidence for a potent nucleating factor in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. Gastroenterology. 85:801-7.

Doty, J.E., Pitt, H.A., Kuchenbecker, S.L., Porter-Fink, V. and Den-Besten, L.W. (1983). Role of gallbladder mucus in the pathogenesis of cholesterol gallstones. Am. J. Surg. 145:54-60.

Gallinger, S., Taylor, R.D., Harvey, P.R.C., Petrunka, C.N. and Strasberg, S.M.(1985). Effect of mucous glycoprotein on nucleation time of human bile. Gastroenterology. 89: 648-58.

Gollish, S.H., Burnstein, M.J., Ilson, R.G., Petrunka, C.N. and Strasberg, S.M. (1983). Liver and biliary nucleation of cholesterol monohydrate crystals from hepatic and gall-bladder bile of patients with cholesterol gallstones Gut. 24: 836-44.

Hale, W.B., Turner, B and La Mont, J.T. (1987). Oxygen radicals stimulate guinea pig gallbladder glycoprotein secretion in vitro, Am. J. Physiol. 253:G627-30.

Hardy, M.A. and Volk, H. (1970). Primary carcinoma of the gallbladder : A ten year review. Am. J. Surg. 120:800-3.

Holzbach, R.T. (1986). Recent progress in understanding cholesterol crystal nucleation as a precursor to human gallstone formation. Hepatology. 6:1403-6.

Holzbach, R.T., Kibe, a., Thiel, E., Howell, J.H., Marsh, M. and Hermann R.E. (1984). Biliary proteins : unique inhibitors of cholesterol crystal nucleation in human gallbladder bile. J. Clin. Invest. 73:35-45.

Hopman, W.P.M., De Jong, A.J.L., Rosenbusch, G., Jansen, J.B.M.J. and Lamers, C.B.H.W. (1987). Elemental diet stimulates gallbladder contraction and secretion of cholecystokinin and pancreatic polypeptide in man. Dig. Dis. Sc. 32:45-9.

Juttijudata, P., Prichanond, S. and Churnratanakul, S. (1985). Opisthorchiasis and its associated diseases. J. Med. Ass. Thailand. 68:222-6.

Kowalewski, K. and Todd, E.F. (1971). Carcinoma of the gallbladder induced in hamsters by insertion of cholesterol pellets and feeding dimethylnitrosamine.

Lee, S.P. and Scott, A.J. (1982). The evolution of morphologic changes in the gallbladder before stone formation in mice fed a cholesterol-cholic acid diet. Am.J. Pathol. 108:1-8.

Lee, S.P. and Nicholls, J.F. (1986). Nature and composition of biliary sludge. Gastroenterology. 90:677-86.

Li, Y.F., Weisbrodt, N.W., Moody, F.G., Coelho, J.C. and Gouma, D.J. (1987). Calcium-induced contraction and contractile protein content of gallbladder smooth muscle after high-cholesterol feeding of prairie dogs. Gastroenterology. 92:746-50.

Moossa, A.R., Anagnost, M., Hall, A.W., Moraldi, A. and Skinner, D.B. (1975). The continuing challenge of gallbladder cancer : Survey of thirty years experience at the university of chicago. Am. J. Surg. 130:57-61.

Naryshkin, S., Trotman, B.W. and Raffensperger, E.C. (1987). Milk of calcium bile: evidence-that gallbladder stasis is a key factor. Dig. Dis. Sci. 32:1051-5.

Nilsell, K., Angelin, B., Liljeqvist, L. and Einarsson, K. (1985). Biliary lipid output and bile acid kinetics in cholesterol gallstone disease : evidence for an increased hepatic secretion of cholesterol in Swedish patients Gastroenterology. 89:287-93.

Nowak, T.V., Harrington, B., Kalbfleisch, J.H. and Amatrude J.M. (1986). Evidence for abnormal cholinergic neuromuscular transmission in diabetic rat small intestine. Gastroenterology. 91:124-32.

Papageorgiou. G. and Lynn, J.A. (1985). The physiology of the extrahepatic biliary tree. In: Liver and biliary disease: pathophysiology, diagnosis and management. Edited by Wright, R., Millward-Sadler, G.H., Alberti, M.M. and Karran, S., 2nd ed. W.B. Saunders Comp, Philadelphia: 267-76.

Pellegrini, C.A., Ryan, T., Broderick, W. and Way, L.W. (1986). Gallbladder filling and emptying during cholesterol gallstone formation in the prairie dog, a cholescintigraphic study. Gastroenterology. 90: 143-9.

Pitt, H.A., Doty, J.E., DenBesten, L., Kuchenbecker, S.L.(1982). Stasis before gallstone formation : altered gallbladder compliance or cystic duct resistance? Am. J. Surg. 143:144-9.

Roslyn, J.J., Conter, R.L. and DenBesten, L. (1987). Altered gallbladder concentration of biliary lipids during early cholesterol gallstone formation. Dig. Dis. Sc. 32:609-14.

Ryan, J.P. (1985). Calcium and gallbladder smooth muscle contraction in the guinea pig: effect of pregnancy. Gastroenterology. 89:1279-85.

Stone, B.G., Gavaler, J.S., Belle, S.H., Shreiner, D.B., Peleman, R.R., Sarva, R.P., Yingvorapant, N. and Van Thiel, D.H. (1988). Impairment of gallbladder emptying in Diabetes Mellitus. Gastroenterology. 95:170-6.

Takahashi, T., Yamamura, T., Yokoyama, E., Kantoh, M., Kusunoki, M., Ishikawa, Y. and Utsunomiya, J. (1986). Impaired contractile motility of the gallbladder after gastrectomy. Am. J. Gastroenterology. 81:672-7.

Thornton, J.R., Emmett, P.M. and Heaton, K.W. (1983). Diet and gallstones: effects of refined and unrefined carbohydrate diets on bile cholesterol saturation and bile acid metabolism. Gut. 24:2-6.

Way, L.W. and Sleisenger, M.H. (1989). Cholelithiasis; chronic and acute cholecystitis. In : Gastrointestinal Disease: Pathophysiology diagnosis management, Vol 2. Edited by Sleisenger, M.H. and Fordtran, J.S. 4th ed. W.B. Saunders Company. 1691-713.

Whiting, M.J., Bradley, B.M. and Watts, J.M.K. (1983). Chemical and physical properties of gallstones in South Australia : implications for dissolution treatment. Gut. 24:11-5.

Wilbur, B.G., Gomez, F.C. and Tompkins, R.K. (1975). Canine gallbladder bile : Effects of proximal gastric vagotomy, truncal vagotomy, and truncal vagotomy with pyloroplasty on volume and composition. Arch. Surg. 110-792-6.

Yagihashi, S. and Sima, A.A.F. (1986). Diabetic autonomic neuropathy in BB rat. Ultrastructural and morphometric changes in parasympathetic nerves. Diabetes. 35:733-42.