جامعـــــــة دمشـــــــق

كليــة الطـب البشـــــري

قســـم الأمـــراض الباطنـــــة

دراسة انتشار الحصيات المرارية لدى مرضى الآفات الكبدية المزمنة

The Prevalence of Gall Stones in Patients with Chronic Liver Disease

بحث علمي أعد لنيل إجازة الماجستير في الأمراض الداخلية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

ميلاد نعمة

رئاسة القسم

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

إعداد

د.مريم الشيخ

دراسة انتشار الحصيات المرارية لدى مرضى الآفات الكبدية المزمنة

أولا: الدراسة النظرية:

مخطط الدراسات النظرية:

أولا:الحصيات المرارية: 1- لمحة تشريحية وفيزلوجية.

2- الآلية الإمراضية.

3- عوامل الخطورة وعوامل الوقاية.

4-الأعراض السريرية

5-الاختلاطات

6-خيارات المعالجة

ثانيا:التهاب الكبد البائيHEPATITIS B

1- لمحة عن التهاب الكبد البائي
2- التوزع الجغرافي ومصادر التعرض
3- طرق انتقال العدوى
4- العقابيل السريرية لالتهاب الكبد البائي
5- مراحل التهاب الكبد المزمن B
6- المراضة والوفيات
7- القصة السريرية والتشخيص

ثالثا:التهاب الكبد C(HEPATITIS C):

1- لمحة عن التهاب الكبد C
2- التوزع الجغرافي
3- طرق انتقال العدوى والانذار
4- السريريات والتشخيص التفريقي
5- الاستصقاءات التشخصية

رابعا:تشمع الكبد:

1- **لمحة عن تشمع الكبد**
2- **أسباب حدوث التشمع**
3- **سير التشمع**
4- **التظاهرات السريرية**
5- **المخبريات**
6- **تقييم شدة قصور الخلية الكبدية**

أولا_الحصيات المرارية:

1- لمحة تشريحية ووظيفية:

المرارة:هي عبارة عن عضو عضلي يأخذ شكل كيس صغيريقيس (3_6)أنش طولا يتوضع في الجانب الأيمن العلوي من البطن أسفل الكبد ويتصل بالكبد والأمعاء الدقيقة بواسطة عدة أقنية صغيرة تدعى الأقنية الصفراوية. **(1-2)**

➢ وظيفة المرارة:

حفظ وتخزين اضافة إلى تركيز الصفراء. **(3)**

الصفراء: هي عبارة عن سائل بني مخضر تنتج من الكبد وتخزن في المرارة وإن تناول الأطمعة الدسمة يسبب تقلص المرارة وانفراغ محتوياتها من الصفراء من خلال القناة المرارية حيث يتم فتح مصرة أودي لتفرغ في الأمعاء التي تحتاج الصفراء من أجل امتصاص الطعام الدسم وامتصاص عدد هام من الفيتامينات الذوابة في الدسم. **(4-5)**

تتكون الصفراء من ماء بالاضافة إلى مكونات أخرى هي الأملاح الصفراوية والكوليسترول والمواد الدسمة والبيلروبين وهو الذي يعطي الصفراء لونها المميز. **(6)**

خلال الصباح تبقى المرارة مسترخية ومصرة أودي مغلقة هذا يؤدي إلى تجمع مفرزات الكبد والصفراء في المرارة لفترة أطول حيث تقوم المرارة بخزن وتركيز الصفراء وذلك بإعادة امتصاص قسم كبيرمن الماء منها من خلال جدارها وهذا يسمح للمرارة بأن تخزن مايقارب عشرة أضعاف حجمها من الصفراء. **(6-7)**

عند تناول الطعام فإن وصول المأكولات الدسمة إلى الأمعاء الدقيقة يحرض إفراز هرمون **(CHOLCCYTOKININ)** الذي يعمل على تحريض تقلص المرارة وفتح مصرة أودي ونتيجة لذلك يتم إفراغ جزئي للصفراء المركزة من المرارة إلى القناة الجامعة إلى العفج.**(7-8)**

من أجل المساعدة في عملية هضم الدسم وامتصاص الفيتامينات الذوابة في الدسم وبعد عدة ساعات تسترخي المرارة لتبدأمن جديد بتخزين مفرزات الكبد.**(7-8)**

➢ ماهي الحصيات المرارية ؟؟

الحصيات المرارية: عبارة عن كتل مرارية تشبه الكتل الصخرية تتشكل داخل المرارة.

وقد أشارت الدراسات إلى أن الحصيات تتشكل في المرارة إذا حدث أي تغير أو عدم توازن في مكونات الصفراء مثل زيادة الكوليسترول أو زيادة كمية الأصبغة الصفراوية أو انخفاض الحموض الصفراوية (والتي تحافظ على الكوليسترول منحلا ضمن الصفراء).**(9)**

الحصيات المرارية يمكن أن تكون حصيات صغيرة أو كبيرة ولكن معظمها تكون أصغر من (1)أنش.**(10)**

وهي تقسم إلى مجموعتين كبيرتين:

1_الحصيات الكوليسترولية: والتي تشكل حوالي 80% من الحصيات في معظم البلدان الصناعية بما فيها USA.

2_الحصيات المصطبغة :وتتألف بشكل أساسي من أملاح الكالسيوم مع أصبغة صفراية ومكونات أخرى وتشكل حوالي 20% من الحصيات.

إن تحديد نوع الحصيات المرارية أمر هام وذلك لأن الحصيات الكوليسترولية تستجيب للمعالجة الدوائية بشكل أفضل من الحصيات المصطبغة في حال تم إلغاء الخيار الجراحي.**(11)**

إن الحصيات المرارية من أكثر الأمراض الهضمية شيوعاً وأكثرها كلفة مادية بالمسح الأخير لمنظمة الصحة والغذاء الأمريكية قدرت بأن حوالي 3_6 مليون رجل و2_14مليون امرأة بأعمار تتراوح بين 20_74سنة كانو قد أصيبو بالحصيات الصفراوية.**(12)**

حدثت ثورة خلال العقدين الأخيرين بتعلم امراضية وعوامل الخطورة المتعلقة بالحصيات الصفراوية وقد لعب الايكو دوراً هاماً بالتشخيص حيث أنه يعتبر وسيلة آمنة وسريعة وخالية من الخطورة لمسح عدد كبير من الناس سابقاً. وكانت معظم الدراسات قبل وجود الأمواج فوق الصوتية تعتمد على معلومات مستنبطة من تشريح الجثث المختارة بعناية أو من خلال حالات تصوير المرارة الظليلة عن طريق الفم .**(13-14)**

2- الآلية الإمراضية :

قدمت العديد من الدراسات الأمريكية والأوروبية معلومات هامة حول إمراضية الحصيات الصفراوية .

أظهرت هذه الدراسة تنوع كبير في انتشار الحصيات الصفراوية بين الجماعات العرقية المختلفة حيث ظهر أن هناك انتشار كبير للحصيات بين جماعة القوقاز بين الغربيين والأسبان والأمريكين الأصليين بينما كانت نسبة الإصابة والانتشار أقل عند الأوروبين الشرقيين والأمريكين السود واليابانيين.**(15)**

في الولايات المتحدة الأمريكية تم تقييم انتشار الحصيات النموذجي اعتماداً على عينة مؤلفة من (14,000) شخص بأعمار تتراوح بين (20_74) سنة وقد سجلت نسبة الانتشار التالية.**(16)**

(6,8%_16,6%) رجال ونساء على التوالي من البيض غير الأسبان .

(8,9%_26,7%) رجال ونساء على التوالي من الأمريكان المكسيكين.

(5,3%_13,9) رجال ونساء على التوالي من بين السود غير الأسبان.

وجد في دراسة أخرى أن الأمريكين الأصلين لديهم أعلى نسبة انتشار للحصيات الصفراوية في أمريكا الشمالية ,فعلى سبيل المثال (73%) من إناث هنود البيما فوق عمر (25سنة) كان لديهم حصيات صفراوية. **(17)**

ووجد في دراسة أجريت اعتمادا على تشريح الجثث في الخمسينيات بأن الأمريكين السود لديهم نصف أو ربع الخطر للإصابة بالحصيات الصفراوية مقارنة مع الأمريكين البيض.**(18)**

وفي دراسة أوروبية واسعة وضعت القواعد الأساسية لدراسة انتشار الحصيات الصفراوية:

فعلى سبيل المثال أجريت دراسات إيطالية متعددة المراكز تناولت (33,000) شخص بأعمار تتراوح بين (30_60) سنة في (10) مناطق ايطالية وجدت أن النسبة النهائية لانتشار الحصيات الصفراوية كانت (18,8%) عند الإناث و(9,5%) عند الذكور. **(19)**

أعطت دراسة أخرى نتائج مشابهة حيث وجدت أن نسبة الانتشار النهائية كانت (11%) وذلك بعد دراسة (11,000) شخص إيطالي بأعمار تتراوح بين (18_65) سنة. **(20)**

وقد تم إعادة تقيم هؤلاء المرضى نفسهم خلال (5) سنوات متتالية فوجد أن نسبة حدوث حصيات جديدة كانت (4,6%).**(20)**

3- عوامل الخطورة للإصابة بالحصيات الصفراوية وعوامل الوقاية:

1-العمر: إن العمر هو عامل خطورة كبير في إحداث الحصيات المرارية حيث وجد أنه نادراً ما تتشكل الحصيات عند الأطفال باستثناء الأطفال الذين لديهم حالات اعتلال دموي مزمن.**(21)**

بالإضافة إلى أن أقل من (5%) من عمليات استئصال المرارة تجرى عند الأطفال.**(22)**

إن عمر (40 سنة) نقطة (CUT_OFF) بين نسب الخطورة العالية والمنخفضة للإصابة بحصيات المرارة. هذه الملاحظة كانت قد دونت في دراسة (SIRMION) التي أظهرت بأن حدوث الحصيات في الأعمار التي تتراوح بين (40-69) سنة كانت قد بلغت (4) أضعاف

نسب الحدوث عند الشباب، ومن بين (135) شخص لديهم حصيات مرارية فقط واحد كان في فئة الأعمار بين (18_21) سنة. **(22-23)**

2-الجنس: لوحظ أن هنالك تواجد أكبر للحصيات المرارية عند النساء في كافة الفئات العمرية مقارنة مع الرجال وهذا الاختلاف بين الرجال والنساء مؤكد أكثر في المرضى الشباب. **(24)**

إن دراسة (GREPCO) وجدت أن نسبة النساء إلى الرجال كانت (2,9) في الأعمار التي تتراوح بين (30 _39) سنة .

(1,6) في الأعمار التي تتراوح بين (40_49) سنة .

(1,2) في الأعمار التي تتراوح بين (50_59) سنة .**(23-24)**

إن هذه النسب المرتفعة عند النساء الشابات تعود بشكل مؤكد تقريباً إلى الحمل والهرمونات الحملية الأنثوية.**(25)**

3-الحمل: إن الحمل هو أحد عوامل الخطورة الكبرى لتطور حصيات مرارية وتزداد الخطورة بزيادة تواتر عدد الحمول. **(25)**

أوضحت أحد التقارير أن نسبة الانتشار ازدادت من (1,3%) عند النساء وحيدة الحمل مقابل (12,2%) عند النساء متعددة الحمول تبين أن الهرمونات الجنسية المرتفعة خلال الحمل تحدث تغير في تركيب الصفراء حيث يسبب الأستروجين فرط اشباع الصفراء بالكوليسترول بينما يؤدي البروجسترون إلى انقاص طرح الحموض الصفراوية في الصفراء وبطء في انفراغ المرارة مما يسبب ركودة مرارية، إن هذه التغيرات الطبيعية التي تحدث أثناء الحمل يمكن أن تستمر حوالي شهر أو شهرين بعد الولادة. (26-27)، كما وجد أن الطين المراري يزول في (61%) من الحالات والحصيات الصغيرة قد تبقى في (30%) من الحالات. **(20)**

4- مانعات الحمل الفموية والمعالجة المعيضة بالاستروجين :

أظهرت معظم الدراسات بأن المعالجة بالاستروجين ترافقت مع نسب عالية من الإصابة بالحصيات المرارية. ففي فترة مابعد سن الضهي كانت نسبة الإصابة بالحصيات عند النساء اللواتي يتناولن معالجة معيضة بالاستروجين تساوي (7.3) مقارنة مع النساء اللواتي لم تتناولن المعالجة المعيضة.**(28)**
إن خطورة استئصال المرارة تزداد مع ازدياد مدة المعالجة الهرمونية ومع زيادة جرعة الاستروجين .**(29)**

تناقصت خطورة تشكل الحصيات المرارية عند النساء اللواتي يتناولن هرمون الأستروجين عند توقف الاستخدام خلال ستة أشهر إلى ثلاث سنوات متتالية. **(28-29)**

ولكن يبقى هنالك خطورة قليلة تستمر حتى عند التوقف عن تناول المعالجة المعيضة عند النساء اللواتي استمرت بتناول المعالجة لفترة خمس سنوات أو أكثر.**(29)** وكذلك فإن الرجال

الذين يستخدمون المعالجة بالأستروجين كانت نسبة الإصابة بالحصيات المرارية لديهم أقل مقارنة مع المجموعات الأخرى. **(30)**

في إحدى الدراسات التي أجريت على الرجال الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية وعولجو بالاستروجين والكلوفيبرات ازدادت لديهم نسبة الخطورة بما يعادل ضعفين أو أكثر مقارنة مع المرضى الذي تناولوا (PLACEBO) **(30)**. وفي تقرير آخر ذكر بأن المرضى المصابين بسرطان البروستات ظهر لديهم حصيات مرارية على الايكو خلال سنة واحدة وذلك عند خمس مرضى من أصل (28) مريض كانو قد عولجوا بالأساس مقابل ولا مريض من أصل (26) مريض لم يتناولوا العلاج**(31)**

وكذلك فإن استخدام حبوب مانعات الحمل تزيد الخطورة بما يعادل ضعفين مقارنة مع النساء اللواتي لم يتناولنها.**(29)**

5-القصة العائلية والوراثية :

أظهرت الدراسات أن القصة العائلية لها دور هام في تطوير الحصيات المرارية حيث أجري تصوير للمرارة عن طريق الفم عند (7) أشخاص من أقارب درجة أولى لأشخاص مصابين بحصيات مرارية حيث وجد أن الحصيات كانت موجودة بنسبة الضعفين تقريبا في المجموعات العائلية.**(32)**

وفي دراسة حديثة قيمت (330) شخص من أقارب الدرجة الأولى لمرضى الحصيات مستخدمة الايكو بالتقييم وجدت أن الحصيات المرارية كانت موجودة بنسبة (15,5%) مقارنة مع (3,6%) فقط عند المجموعات المصابة من غير الأقارب.**(33)**

والخطورة كانت أعلى عند النساء مقارنة مع الرجال في كلتا الدراستين.**(32-33)**

6-البدانة:

تعتبر البدانة أعلى درجات الخطورة لتطور تشكل الحصيات المرارية الكوليسترولية وهذا يعود إلى تعزيز اصطناع الكوليسترول وامتصاصه ,هذه الخطورة تظهر خاصة عند النساء وعند الذين لديهم بدانة شديدة وهم في عمر الشباب.**(34)**

7-فقدان الوزن السريع :

إن فقدان الوزن السريع هو أيضا عامل خطورة لتشكيل الحصيات المرارية حيث وجد أن نسب عالية من تشكل الحصيات المرارية كانت مرافقة للحميات المنخفضة الحريرات بشكل شديد وكانت أكثر شيوعا لدى النساء. (34)

إن الآلية التي تسبب ذلك غير مفهومة بشكل كامل، ففي احدى التقارير التي قيمت التغيرات الحاصلة في الصفراء خلال فترة فقدان الوزن السريع وجدت أن المكون المخاطي في الصفراء ينخفض بمقدار (18) ضعف وأن تركيز الكالسيوم في الصفراء ينخفض بنسبة (40%) وأن هذه العوامل يمكن أن تسبب نواة من الكالسيوم وتسهم بتشكل الحصيات. **(35)**

_إن المعالجة الوقائية باليورسو دي أوكسي كوليك أسيد (UDCA)أظهرت بأنها فعالة في تقليل خطورة تشكل الحصيات خلال فترة فقدان الوزن السريع.(36)

8-الداء السكري :

لقد ظهر الداء السكري كعامل خطورة للاصابة بالحصيات المرارية أن علاقة الداء السكري بالحصيات المرارية غير مفهومة ولكن ربما يكون هنالك عاملان مسؤلان عن ذلك.

العامل الأول هو فرط الشحوم الثلاثية بالدم المرافق للداء السكري .

والثاني هو اعتلال الأعصاب الذاتية والذي يمكن أن يسبب ركودة صفراوية في المرارة.(37)

9-التشمع:

إن التشمع أحد عوامل الخطورة الكبرى لتشكل حصيات مرارية ,ففي دراسة مجراة على مجموعة مرضى شملت (1010)مريض لديهم تشمع كبد وجدت أن نسبة انتشار الحصيات المرارية بلغت (29,5%).

وجد خلال فترة المتابعة العادية لمدة (50) شهراً أن (141) مريض من أصل (618) مريض طوروا حصيات مرارية وهذه النسبة تبلغ عشرة أضعاف نسبة الانتشار عند البشر العاديين.(38)

أظهرت تقارير مختلفة خطورة تشكل الحصيات المرارية عند مرضى التشمع المصنفين Bأو C وفق جدول CHILD وعند المرضى اللذين لديهم BMI عالي.(39)

تتعلق الخطورة المزدادة لتشكل الحصيات المرارية عند مرضى التشمع بعدة عوامل منها نقص وظائف الكبد التركيبية ونقص في نقل الأملاح الصفراية والبيلروبين غير المقترن بالإضافة إلى ارتفاع مستوى الاستروجين في الدم وفشل المرارة في التقلص بعد الوجبات الطعامية.(40)

10-الركودة المرارية :

إن الركودة المرارية تترافق مع نسب انتشار عالية لحصيات المرارة ففي الحالة الطبيعة تقوم المرارة بامتصاص الماء من الصفراء وفي حال بقيت الصفراء بالمرارة لفترة طويلة وهذا سيؤدي بالنتيجة إلى زيادة تركيز الكوليسترول في الصفراء ويسمح بتشكل الحصيات .(41)

ومن الأمثلة الشائعة على ذلك :الصيام الطويل_أذيات الحبل الشوكي_التغذية الوريدية فرط السوماتوستاتين.(42)

إن السوماتوستاتين يمكن أن ينقص من انفراغ المرارة لذا فإن الحصيات المرارية يمكن أن تشاهد بنسبة أكبر عند المرضى الذين لديهم أورام معززة للسوماتوستاتين أو المرضى الموضوعين على المعالجة بالسوماتوستاتين لفترة طويلة مثل مرضى ضخامة النهايات.(43)

وجد في إحدى الدراسات أن 25%من المرضى المعالجين بالأكتريوتيد قد طورو حصيات كوليسترولية عرضية أو طين مراري خلال أول18شهرمن بدء المعالجة.(43)

11-الأدوية :

بالإضافة إلى الاستروجين ومانعات الحمل الفموية والأكتريوتيد هنالك دواءين يمكن أن يترافقا مع زيادة نسبة تشكل الحصيات المرارية هما الكلوفيبرات والسفترياكسون حيث الكلوفيبرات يمكن أن يقلل من إطراح الحموض الصفراوية وذلك بتثبيط اصطناعها وهذا يؤدي إلى فرط إشباع الصفراء بالكوليسترول وترسبه وبالتالي تشكل الحصيات .

والسفترياكسون هو أحد الأسباب الكبرى لتشكل الطين المراري عند مرضى المشافي.(44)

12-انخفاض الفعالية الفيزيائية :

إن الفعالية الفيزيائية تترافق مع انخفاض في ظهور الحصيات المرارية العرضية.وهناك دراسات كثيرة أظهرت فائدة الفعالية الفيزيائية في خفض خطورة تشكل الحصيات المرارية العرضية .

أظهر انخفاض الفعالية الفيزيائية خطورة أعلى لتشكل الحصيات المرارية عند النساء مقارنة مع الرجال.(45)

13-داء كرون:

إن انتشار الحصيات المرارية يرتفع عند مرضى داء كرون, حيث وجدت إحدى الدراسات أن نسبة انتشارها كانت 26%أي ما يعادل ضعفين نسبة انتشارها عند البشر العاديين.(46)

تتشكل الحصيات المرارية عند مرضى داء كرون الذي يصيب الدقاق وعند المرضى الذين خضعوا لعملية استئصال الدقاق بسبب المرض وتكون حصيات مصطبغة بشكل متواتر أكثر وذلك لزيادة تركيز البيلروبين المقترن وغير المقترن وزيادة الكالسيوم الكلي في صفراء المرارة. (45-46)

العوامل الوقائية من الحصيات المرارية:(47)

هناك عدد من الأدوية يمكن أن تستخدم لعلاج مرضى الحصيات المرارية العرضيين أولمنع تطور الأعراض عند المرضى الذين لديهم خطورة عالية.

بالاضافة إلى عدد من عوامل الحمية الغذائية والتي يمكن أن تكون مفيدة في الوقاية ومنها :

1-حمض الأسكوربيك: (فيتامين c)حيث لوحظ أن عوز فيتامين cيترافق مع زيادة تشكل الحصيات المرارية.

2-القهوة: حيث وجد أن تناول كميات معتدلة من الكافيئين يمكن أن تخفض خطورة الإصابة بالحصيات المرارية المرضية.

3-البروتينات النباتية :وجد أن تناول البروتينات الموجودة في الخضراوات يمكن أن تكون عوامل وقائية من تشكل الحصيات.

4-الدسم وحيدة الاشباع وعديدة عدم الإشباع :وجد بأن الحمية الغذائية بهذه الدسم يمكن أن تقلل خطورة الإصابة بالحصيات المرارية.

4- الأعراض السريرية :

1-القولنج الصفراوي يعتبر العرض الأكثر شيوعا ويتميز بنوبات ألمية في البطن غالبا ما تتوضع في منطقة المراق الأيمن ويمكن أن تتوضع في الشرسوف وتنتشر إلى الأضلاع والظهر والكتف الأيمن وهذا الألم ينجم غالبا عن تقلص المرارة استجابة لوجبة دسمة دافعة بذلك الحصيات باتجاه الأقنية المرارية.**(48)**

وبعد عدة ساعات من الوجبة الطعامية تسترخي المرارة وتكون الحصيات قد سقطت ضمن القناة المرارية وبعدها يخمد الألم .

2-الأعراض الأخرى المرافقة للألم تتضمن :غثيان ,اقياء,عدم تحمل المأكولات الدسمة .

معظم الحصيات المرارية غير عرضية وتبقى صامتة ولا تحتاج إلى أي مداخلة جراحية.**(47-48)**

5_كيف تشخص الحصيات المرارية:(49)

يمكن كشف الحصيات المرارية بوسائل تشخيصية مختلفة:

1-أشعة x: إن أشعة x تستطيع أن تكشف فقط وبشكل غير متواتر الحصيات المصطبغة وذلك لأنها فقط هي التي تحوي على كمية من الكالسيوم كافية لأن ترى على الصورة البسيطة.

2-الأمواج فوق الصوتية عبر جدار البطن US:

هي الوسيلة الأكثر استخداما في التشخيص والمسح التقني ولا تحتاج إلى تطبيق أشعة.

3-تصوير المرارة عن طريق الفم OOG:

تحتاج لأن يبلع المريض مادة ظليلة والتي تسمح برؤية المرارة والحصيات باستخدام أشعة x هذا الاختيار يفيد أيضا في تحديد وظيفة المرارة

HIDA_SCAN-4:

حيث يتم حقن مادة ظليلة عن طريق الوريد هذه المادة تقبط عن طريق الكبد وتغرز داخل الصفراء.

إذا كانت القناة المرارية مفتوحة يجب أن تدخل المادة إلى داخل المرارة وبالتالي تمكن من رؤيتها.

HIDA_SCAN يكشف انسداد القناة المرارية ويشخص التهاب المرارة الحاد.

ERCP-5:

نحتاج إليه عندما يكون هناك شك بوجود حصيات ضمن الأقنية الصفراوية وهو عبارة عن أنبوب مرن مزود بكاميرا فيديو تدخل من خلال الفم إلى الأمعاء الدقيقة وذلك بعد تخدير المريض, وهناك قنية صغيرة تتقدم الأنبوب تدخل ضمن الأقنية الصفراوية يتم عبرها حقن مادة ظليلة وباستخدام أشعة X يمكن أن نرى الحصيات .

وإن هذا الاجراء يمكن من استخراج الحصاة في حال وجودها خلال نفس جلسة التنظير دون الحاجة إلى الجراحة.

MRCP-6:

يستخدم لتصوير الطرق الصفراوية والبنكرياسية وهو إجراء غير غازي ومنفصل عند المرضى الذين لديهم خطورة عالية.

عائقه الرئيسي عندما لا يستطيع كشف الحصيات القريبة من مجل فاتر وعندما يكون هنالك شك عالي بوجود الحصاة فإن ERCP يجب أن يجرى مباشرة.

EUS-7 :

عبارة عن منظار يشبه ERCPباستثناء وجود حاس للتصوير بالأمواج فوق الصوتية موجودة في رؤوسه.

يدخل من الفم إلى المعدة وذلك بعد تركين المريض حيث يمكن من التقاط صور أكثر حساسية للمرارة بشكل مباشر عن طريق جدار المعدة أو العفج ويفيد بشكل خاص عند المرضى الذين لديهم نوبات ألم وصفية لقولنجات مرارية دون أن نتمكن من كشف الحصيات بواسطة US.

الفحص المجهري للصفراء المجموعة من المرارة **(50)**

عندما تكون جميع الاستقصاءات السابقة سلبية ولدى المريض نوبات متكررة من ألم يأخذ صفات القولنج المراري فإن أخذ عينات من الصفراء خلال إجراء ERCP أو EUS أو حتى التنظير البسيط.

حيث يتم فحص هذه الصفراء باستخدام مجهر خاص من أجل كشف بللورات الكوليسترول والتي يمكن أن تكون صغيرة جدا بحيث يتعزز على باقي الاستقصاءات كشفها وقد أظهر الدراسات أن هذا الاختبار يملك حساسية عالية عندما يترافق مع EUS.

6_كيف تعالج الحصيات المرارية (51-52)

هنالك ثلاث خيارات علاجية وإن اختيار العلاج الأنسب يتعلق بالموجودات السريرية وحالة المريض وهذه الخيارات تتضمن:

1-التدبير بالمراقبة: لا نفعل شيئ فقط ننتظر ونراقب.

2-المعالجة الجراحية : باستئصال المرارة مع حصياتها.

3-المعالجة غير الجراحية.

1) الأشخاص الذين لديهم حصيات لاعرضية لا يحتاجون لأي مداخلة علاجية :

إن الخبراء يرون أن الخطورة الناجمة من استئصال المرارة عند هؤلاء الأشخاص تفوق خطورة بقاء هذه الحصيات الصامتة غير معالجة. إن استئصال المرارة عند هؤلاء الأشخاص غير منصوح به لأن هذه الحصيات يمكن أن تبقى غير عرضية لفترة طويلة من الزمن. ولكن عند ظهور أي عرض من أعراض الحصيات المرارية يجب أن تعالج مباشرة لأن خطورة نكس الأعراض بشكل أشد تصبح عالية.

2) الخيار الجراحي:

إن المرارة عضو هام ولكن ليس أساسي لاستمرارالحياة، لذا يمكن أن نلجأ إلى استئصالها عند المرضى الذين يعانون من أعراض الحصيات حيث أن استئصال المرارة يمكن أن يؤثر بشكل خفيف أو لايؤثر على عملية الهضم ويمكن أن يتطور عند البعض تطبل وغازات في البطن بنسبة (50%) وهذه الأعراض عادة تكون خفيفة .

يمكن استئصال المرارة عن طريق فتح البطن أو عن طريق التنظير :

أ- استئصال المرارة عن طريق فتح البطن :

هو أحد الاجراءات الجراحية الأكثر شيوعاً حيث أنه أكثر من (700,000) عملية جراحية من هذا النمط تجرى سنوياً في USA

وهي تتم بشق كلاسيكي طوله (6,4) أنش ,ويحتاج المريض بعدها إلى البقاء في المشفى لمدة3 أيام وفترة نقاهة عدة أسابيع .والاختلاطات يمكن أن تحدث عند (6%) من المرضى ولكن الاختلاطات تزداد خطورة حدوثها مع العمر ومع وجود أمراض أخرى مرافقة .

ب- الاستئصال عن طريق التنظير :

تقنية جراحية أحدث تجرى تحت التخدير العام حيث يتم التنظير بواسطة الفيديو وتدخل المعدات إلى جوف البطن من خلال شقوق صغيرة (4أو5) شقوق لا يوجد فيها قطع للعضلات .

المريض يحتاج للبقاء في المشفى بعد العملية لمدة يوم واحد أو يومين وأصبح الآن هناك خبرة واسعة في هذا المجال. إلا أنه في بعض الأحيان تكون الاختلاطات المتعلقة بأذية الطرق الصفراوية أكبر من تلك المشاهدة بالفتح الكلاسيكي.

3) خيارات المعالجة غير الجراحية :

أ-المعالجة الدوائية: حبوب فموية مكونة من الحموض الصفراوية (يورسور كوليك أسيد أو يوروسوديول)

حوالي ثلثي المرضى يصبحون بدون أعراض بعد حوالي شهرين إلى ثلاث أشهر من بدء المعالجة والثلث الباقي يحتاجون لاستكمال العلاج لمدة سنوات حتى تختفي الحصيات، ونتيجة لبدء فعاليتها البطيئة فإنها ليست عملية عند المرضى الذين لديهم أعراض ناكسة أو المرضى الذين لديهم أعراض حادة، وتعتبر هي من الأدوية الآمنة وجيدة التحمل, ويمكن أن تحدث إسهال عابر عند عدد قليل من المرضى.

ب- الليزر بالتنظير عبر الجلد.

ج-الأمواج الصادمة خارج الجسم .

ثانيا: التهاب الكبد البائي HEPATAITIS B:

1) لمحة عن التهاب الكبد البائي:

اكتشف BLUMBERG عام 1965 المستضد السطحي HBSAG والذي عرف أيضا العامل الاسترالي واكتشف اضداده ANTIHBS Ag

تمكن العالم DANE بعد عدة سنوات في عام 1970من رؤية VIRION لفيروس التهاب الكبد B(53)

ومن ذلك الوقت حدثت تطورات هامة في علم الوبائيات والفيروسات والعلاجات لهذا الفيروس

يعد التهاب الكبد B مشكلة صحية واسعة الانتشار خاصة في البلدان النامية حيث حوالي ثلث عامة السكان يتعرضون للإصابة ويوجد حوالي 350 مليون حامل للفيروس مدى الحياة ويحدث انقلاب مصلي عفوي بنسبة (2%)فقط سنوياً.

وإن حملات التلقيح الوطنية كان لها دور هام في الحد من انتشار التهاب الكبد B في العشرين سنة الأخيرة .

ينتقل المرض دموياً وجنسياً وإن نتائج هذا الانتان تتعلق بارتكاس الجسم للفيروس حيث ممكن أن يتظاهر بأعراض حادة أو يكون غير عرضي .

هناك بعض المرضى يصبحوا ممنعين وآخرين يصبحوا حاملين مزمنين للفيروس .(54)

من الإختلاطات المتأخرة تشمع الكبد وسرطان الخلية الكبدية .

إن فيروس التهاب الكبد B هو DNAVIRUS وهو يقاوم الحرارة والرطوبة حيث لوحظ أن الفيروس يبقى

(15) سنة في درجة حرارة 20 مئوية

(24) شهر في درجة حرارة 80 مئوية

(6) أشهر في درجة حرارة الغرفة

(7) أيام بدرجة حرارة 44 مئوية

إن فيروس التهاب الكبد Bأكثر فوعة ب100 مرة من HIVو10 مرات من HCV(55)

2) التوزع الجغرافي ومصادر التعرض :(54-55-56)

يختلف انتشار التهاب الكبد Bبشكل ملحوظ في جميع أنحاء العالم وتقسم مناطق التوزع الجغرافي إلى :

- المناطق التي يتوطن فيها المرض مثل جنوب شرق آسيا باستثناء اليابان ومن هذه المناطق الصين, أندونيسيا, تايوان, جزء كبير من أفريقيا نسبة انتشار المرض (10-20%) وإن انتقال العدوى يتم حول الولادة من الأم إلى الوليد في أغلب الحالات.
- المناطق المعرضة للخطر بشكل متوسط وهي تشمل أجزاء من جنوب وشرق أوروبا واليابان وشبه القارة الهندية وحوض البحر المتوسط والكثير من مناطق الاتحاد السوفيتي السابق حيث نسبة انتشار المرض (3_5%) وانتقال العدوى يتم عن طريق الجنس والحقن الوريدية وبشكل أقل أثناء الولادة من الأم لطفلها.
- المناطق ذات الانتشار المنخفض(0,1_2%) مثل أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية وبعض أجزاء من أمريكا الجنوبية واستراليا ونيوزلندا وطريقة العدوى غالباً عن طريق الجنس واستخدام حقن المخدرات بين البالغين.

***يوجد حوالي ثمانية أنماط جينية ويختلف أيضا التوزع الجغرافي :(57)**

A: شمال غرب أوروبا وأمريكا الشمالية وافريقيا الوسطى.

B: جنوب شرق آسيا بما فيها الصين واليابان وتايوان (يزداد انتشار المرض في أمريكا الشمالية)

C: جنوب شرق آسيا (أخذة في الازدياد في أمريكا الشمالية)

D: جنوب أوروبا والشرق الأوسط والهند.

E: غرب افريقيا.

F: أمريكا الوسطى والجنوبية.

G: الولايات المتحدة الأمريكية وفرنسا.

3) طرق انتقال العدوى:

انتقال العدوى من الأم التي لديها التهاب الكبد B إلى الوليد هو المسؤول عن غالبية الاصابات, حيث(60_90%) من الأمهات اللواتي لديهنHBSAG ايجابي و HBeAg تنتقل الاصابة إلى ولدانهن بالمقارنة مع (20%) فقط من الأمهات اللواتي لديهن HBsAg ايجابي وHbeAg سلبي وanti Hbe IGMايجابي ينتقل أيضا الإصابة إلى وليدهن.**(58)**

ومن الأسباب الأقل شيوعا :

- العاملين في مجال الرعاية الصحية، الوشم، التلقيح الاصطناعي، زرع الكلية اذا كان المعطي حاملاً للفيروس.
- **نقل منتجات الدم:**منذ إجراء الفحص الروتيني لوحدات الدم المتبرعة الذي تم تطبيقه في أوائل 1970م أصبح انتقال الفيروس عن طريق الدم نادرا ولكن يمكن انتقال الفيروس من خلال الدم حتى لو كان HBSAgسلبي حيث يمكن أن يكون في مرحلة الفجوة حيث تكون ANTI_HBE_IGMايجابية.

واذا كان HBEAg ايجابي تزداد خطورة العدوى من الأم إلى الجنين وبعد التعرض للابر الملوثة بالفيروس .**(59-60)**

4) العقابيل السريرية لالتهاب الكبد البائي :

إن السن الذي يصاب به المريض بالفيروس هو أحد المحددات الرئيسية لعقابيل التهاب الكبد B حيث أنه عند الاشخاص البالغين الذين لديهم جهاز مناعة سليم يحدث الازمان بنسبة (1_5%) وعلى العكس فإنه لا يقل عن 95% من المواليد المصابين يحدث لديهم الازمان.

وإن التهاب الكبد B يؤدي للتشمع بنسبة (5_10%) وسرطان الخلية الكبدية بنسبة (10_15%)**(58-60)**

لدى البالغين يحدث التهاب كبد حاد أو صاعق بنسبة أقل من 1% ولكن هذه المجوعة لا تزال تشكل 5% من حالات القصور الكبدي الحاد تحدث حوالي 400 حالة وفاة سنوية في الولايات المتحدة الأمريكية إن معدل البقاء على قيد الحياة في حالة القصور الكبدي بسبب التهاب الكبد B هي (20%)

وإن زرع الكبد أدى إلى معدلات بقاء من (50_60%) وإن نسبة تكرر الإصابة على الطعم أو الكبد المزروع غير معروفة وذلك بسبب اعطاء الغلوبولين المناعي بالاضافة إلى الأدوية المضادة للفيروس. **(61)**

وأيضا يختلف الانذار حسب ال GENOTYPE لفيروس التهاب الكبد.

احتمال الانقلاب المصلي HBe Ag وسلبية المستضد السطحي يكون في النمط الجيني c أكبر منه في النمط B.

يوجد استجابة للعلاج بالأنترفيرون ألفا كانت الأفضل في النمط A وأقل فائدة في النمط D (A >C ≥B>D)

كما أن تطور التهاب الكبد المزمن في النمط D أكبر من نسبة تطوره في النمط A.

خطر تطور سرطان الخلية الكبدية يكون في النمط B أكبر منه في النمط C وذلك في الفئة العمرية صغيرة السن في تايون بينما C أكبر من B في الفئة العمرية الأكبر سنا" في اليابان(62)

5) مراحل التهاب الكبد المزمن B:(63)

هناك أربع مراحل مختلفة تم تحديدها في التهاب الكبد المزمن البائي:

1-مرحلة التحمل المناعي Immuno tolerant:

يكون تعدادالفيروسات في الدم مرتفعا,خمائر ناقلات الأمين طبيعية , HBe Ag ايجابي ويكون المريض معد بشدة وليس لديه أي أعراض وتكون خزعة الكبد طبيعية وتستمر هذه المرحلة فترة قصيرة وقد تطول حتى 10_15 سنة .

2-مرحلة الفعالية المناعية :

فيها يبدأ الجسم بالتخلص من الفيروسات فيقل عددها في الدم وترتفع ناقلات الأمين ويكون HBe Agايجابيا" وفي نهاية هذه المرحلة يتحول HBe Agإلى سلبي Serocoversion (الانقلاب المصلي).

3-مرحلة الحامل المزمن غير الفعال Inactive Carrier:

يكون HBe Ag سلبياً وناقلات الأمين طبيعية، تكون الفعالية النخرية الالتهابية في الكبد خفيفة جداً وكانت هذه المرحلة تسمى سابقا الحامل المزمن السليم أما الآن فتسمى مرحلة الحامل المزمن غير الفعال وذلك لأن الفيروس قد يتفعل في أي لحظة.

4-مرحلة إعادة التفعيل Reactivation:

وفيها يتفعل المرض إما تلقائياً وذلك نادر أو بالأدوية المثبطة للمناعة وفي هذه المرحلة تظهر الفيروسات في الدم وترتفع ناقلات الأمين ويصبح المريض معد بشدة.

6) المراضة والوفيات Mortality and Morbidty:

يموت عالمياً ما بين 2500إلى 5000 شخص سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية بسبب التهاب الكبد المزمن البائي (64)

الجنس Sex: تكون الاصابة عند الذكور أكثر من الإناث .

العرق Race: إن العرق الأسود لديهم معدلات اصابة أعلى من الأشخاص ذوي الأصل اللاتيني أو العرق الأبيض.**(65)**

العمر Age: كلما تعرض المريض للمرض بعمر أصغر كلما ارتفعت نسبة الإزمان وقد تصل حتى (90%)عند الرضع و(25_50%)عند الأطفال و(5%)عند البالغين و(20_30%)عند كبار السن. **(66)**

7) القصة السريرية والتشخيص :

أ_القصة السريرية clinical history:**(67-68-69-70)**

يحدث طيف واسع من الأعراض والتي تتراوح من التهاب كبد تحت سريري إلى التهاب كبد حاد أو صاعق يتطور خلال المرحلة الحادة

يمكن أن يكون حامل غير عرضي أو التهاب كبد مزمن يتطور إلى تشمع كبدي وسرطان خلية كبدية خلال مرحلة الإزمان .

-الطور الحاد:

فترة الحضانة من (1_6) أشهر

-الأعراض تتضمن :

دعث، غثيان، إقياء، حمَى خفيفة، آلام عضلية، تعب عام، اضطراب حاسة الذوق والشم حيث يحدث نفور من روائح بعض الأطعمة و الدخان، ألم بالمراق الأيمن والشرسوف من خفيف إلى متوسط الشدة .

يمكن للمرضى الذين يحدث لديهم التهاب كبد صاعد أن يحدث لديهم اعتلال دماغي كبدي والذي يتظاهر ب:

نعاس، اضطراب بالنوم، تخليط ذهني، سبات.

-الطور المزمن :

يكون المرضى الذين لديهم التهاب كبد مزمن غير فعال غير عرضيين أما المرضى الذين لديهم التهاب كبد مزمن فعال خاصة في طور التناسخ ممكن أن يشكو من أعراض مماثلة لتلك المشاهدة في التهاب الكبد الحاد.

-سريرياً:

1- مرضى التهاب الكبد الحاد:عادة لا يوجد لديهم موجودات سريرية والفحص السريري يمكن أن يظهر حمى خفيفة الدرجة، يرقان، ضخامة كبدية (متوسطة الحجم وطرية)، ضخامة طحالية (في 5إلى 15%من الحالات)، حمامى راحية (نادرة)، عنكبوت وعائي (نادراً).

2-مرضى التهاب الكبد المزمن: يمكن مشاهدة ضخامة كبدية ,حمامى راحية ,عنكبوت وعائي.

3-المرضى الذين لديهم تشمع كبدي:حبن، يرقان، قصة دوالي نازفة، وذمة محيطية، تثدي ضمور خصيتين، دوران جانبي.

ب-التشخيص(71-72-73)

1) مخبرياً:

التهاب الكبد الحاد :

1- ارتفاع ناقلات الامين وقد يصل إلى (1000_2000) وحدة دولية /مل

ALT أكبر من ASTوهذه السمة مميزة لهذا المرض.

2- الفوسفاتاز القلوية يمكن أن ترتفع ولكن لاتتجاوز ثلاثة أضعاف الطبيعي
3- الألبومين يمكن أن ينخفض بشكل طفيف ويمكن أن يرتفع مستوى حديد المصل في الطور ما قبل اليرقان .
4- يمكن أن يحدث نقص في تعداد الكريات البيضاء وزيادة في سرعة التثفل .
5- فقر دم ناجم عن قصر عمر الكريات الحمراء ويمكن أن يحدث انحلال دموي أما نقص الصفيحات فهو نادر.
6- تطاول زمن البروترومبين .

الواسمات الفيروسية :

HBs Ag ايجابي

HBe Ag ايجابي

Anti HBe IgM ايجابي

المرضى الذين يحدث لديهم شفاء عفوي يحدث لديهم انقلاباً مصلياً:

HBs AgS سلبي

HBe Ag سلبي

HBs antibody ايجابي

المرضى الذين استمر لديهم المستضد السطحي ايجابي لمدة أكتر من 6 أشهر يدخلون في طور الإزمان .

المرضى الذين لديهم التهاب كبد بائي مزمن غير فعال :

ناقلات الأمين طبيعية ,الواسمات الفيروسية كالتالي:

HBv DNA _HBe Ag سلبي

HBe Antibody _HBs AG_HBc IgG ايجابية

التهاب الكبد البائي المزمن الفعال :

ارتفاع بسيط إلى متوسط في ناقلات الأمين أقل أو يساوي خمسة أضعاف الطبيعي .

عادة يلاحظ أعلى مستوى لناقلات الأمين خلال فترة التفعيل ويكون ALTأعلى من AST.

قد يترافق مع قصور الخلية الكبدية (نقص مستوى الألبومين _زيادة البيليروبين_تطاول زمن البروترومبين).

الواسمات الفيروسية تكون :

HBeAg_HBvDNA_HBe Antibody IgG or IgM ايجابية .

مرضى تشمع الكبد :

في المراحل المبكرة تشاهد نفس الموجودات في التهاب الكبد المزمن .

في المراحل المتأخرة يشاهد انخفاض في مستوى الألبومين, فرط غلوبولينات الدم, تطاول زمن البروترومبين, نقص في صفيحات وتعداد الكريات البيض, ترتفع الفوسفاتاز القلوية بشكل بسيط، ترتفع AST بشكل أكبر من ALT.

2) الاستقصاءات التصويرية :

التهاب الكبد الحاد :

إن اجراء ايكو بطن، طبقي محوري، تصوير بالرنين المغناطيسي إجراءات ضرورية من أجل نفي انسداد في الطرق الصفراوية .

تكون الموجودات عادة غير نوعية وتتضمن زيادة في الكثافة الصدوية للبرنشيم الكبدي وتسمك في جدار المرارة .

التهاب الكبد المزمن :

تحدث تبدلات غير نوعية منها زيادة صدوية البرنشيم الكبدي

تشمع الكبد:

عدم تجانس في البرنشيم الكبدي مع مظهر عقيدي ,علامات فرط توتر الوريد البابي (ضخامة طحالية –حبن –انصباب جنب).

3) الاجراءات التداخلية :

إن خزعة الكبد إما عبر الجلد أو اثناء تنظير البطن هي المعيار الذهبي من أجل تحديد شدة المرض ومرحلة التليف خاصة اذا كانت ناقلات الأمين غير طبيعية.

ثالثا:التهاب الكبد C:

1) لمحة عن التهاب الكبد C:

حسب إحصاءات منظمة الصحة العالمية يوجد 170 مليون إصابة في العالم ,إن معدل انتشار الفيروس يختلف باختلاف انحاء العالم .**(74)**

على سبيل المثال في عام 2000 قدمت تقارير عن كون مصر لديها أعلى عدد اصابات وعزي ذلك إلى استخدام الحقن الملوثة بالفيروس حيث نسبة انتشار ايجابية اضداد الفيروس C في مصر تصل إلى 22%.**(75)**

ووفقاً لمراكز أمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها فإن 1,8% من سكان الولايات المتحدة الأمريكية لديهم اضداد الفيروس C ايجابية وإن 3 من أصل 4 أشخاص ايجابيو الأضداد لديهم إصابة بالفيروس لذلك يوجد 2,7 مليون نسمة لديهم التهاب كبد C فعال.

إن التهاب الكبد الحاد الناجم عن HCV تقدر نسبة الوفاة الناجمة عنه بـ(8000_10000) حالة وفاة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية.

إن تكاليف الرعاية الصحية المرتبطة بعلاج HCV في الولايات المتحدة الأمريكية تقدر بـ(600) مليون دولار سنوياً **(76)**

إن معظم المرضى المصابين بال HCV يحدث لديهم التهاب كبدي مزمن يتطور إلى تشمع كبدي وسرطان في الخلية الكبدية .

فيروس التهاب الكبد C هو RNA VIRUS ينتمي إلى عائلة FlavivirideFlavivirus وهو من نفس عائلة فيروس التهاب الكبد G,حمى الضنك,فيروس الحمى الصفراء.**(76-77)**

إن الفيروس HCV يمكن أن ينتج على الأقل (10) ترليون من جزيئات الفيروس بشكل يومي .

يوجد 6 أنماط ل HCV و يوجد عدد كبير من تحت الأنماط التي تم التعرف عليها .

إن الاختلاف الجزيئي بين الأنماط الجينية كبير نسبيا وهي تختلف على الأقل بنسبة 30%على مستوى النيكلوتيدات .

إن النمط الرئيسي لالتهاب الكبد C الأكثر انتشار عالميا هو Gynotype1 والذي يشكل (40-80%) منها ولوحظ أن هذا النمط يترافق مع حالات شديدة من التهاب الكبد ونسبة عالية من خطورة حدوث HCC.**(78)**

2) التوزع الجعرافي :

إن الأنماط Gynotype1a- 1b أكثر انتشارا في الولايات المتحدة الأمريكية

- Gynotype3 يوجد في استراليا وشبه الجزيرة الهندية وتايلاند.

- Gynotype4 هو النمط الأكثر شيوع في مصر والشرق الأوسط.

-Gynotype6 يوجد في جنوب شرق أسيا خاصة في هونغ كونغ ,ماكو,فيتنام.(79)

3) طرق العدوى والانذار:

- **نقل الدم:** إن الإجراء الماسح للدم المتبرع فيه وهو تحري أضداد HCV والذي أعتمد منذ عام 1990 أدى إلى تناقص خطورة انتقال HCV إلى أقل من حالة واحدة في 103000 وحدة دموية منقولة(80)
- **وخز الإبر الملوثة ,الوشم الملوث,تقاسم شفرات الحلاقة :**

إن الوخز بالإب رخاصة عند العاملين في مجال الصحة تمثل نسبة 3% من المرضى وحسب دراسة Rischitell في عام 2001 لوحظ فيها أن نسبة انتشار HCV لدى العاملين في الرعاية الصحية مشابه لنسبة حدوثه عند العامة (81).

- يمكن أن ينتقل المرض عن طريق وحدات التحال الدموي أو أثناء الجراحة عن طريق العضو المزروع.
- عن طريق الجنس ومن الأم إلى الجنين وهو يحدث بنسبة أقل من 5%

إن تشارك HIV مع Gynotype1 يزيد من خطورة انتقال التهاب الكبد عن طريق الجنس ومن الأم إلى جنينها (82).

- يحدث تشمع الكبد في عشرين بالمية من حالات التهاب الكبد Cالمزمن وذلك يعتمد على الجنس ,تعاطي الكحول ,تثبيط المناعة ,العمر,وقت الإصابة ومخزون الحديد في الجسم .
- سرطان الخلية الكبدية يحدث بنسبة (1_4%) لدى مرضى التشمع سنويا .
- في الولايات المتحدة الأمريكية أن عدد الوفيات الناجمة عن HCV ومضاعفاته قد أرتفع من 10 آلاف في عام 1992إلى 15 ألف في عام 1999 ميلادي وهذا العدد في ازدياد نظراً لزيادة حالات التهاب الكبد المزمن C(83).
- **العرق :**

في الولايات المتحدة :يشكل التهاب الكبد الوبائي C النمط الأكثر شيوعاً في أوساط الأقليات مثل الأمريكين الأفارقة والأشخاص من أصل أسباني.

إن النمط الوراثي Gynotype1 هو الأكثر انتشار عند الأمريكين من أصل أفريقي وهو أفضل انذار من غيره من الأنماط.(84)

- **العمر:**

في الولايات المتحدة الأشخاص الذين يعانون من التهاب الكبد C والذين تتراوح أعمارهم بين (30_49) عاماً أفضل انذاراً من الأشخاص الذين يصابون في أعمار متقدمة أكثر(85)

4) السريريات والتشخيص التفريقي :

معظم المرضى ليس لديهم موجودات غير طبيعية بالفحص السريري حتى يحدث لديهم قصور في وظيفة الخلية الكبدية أو فرط توتر الوريد البابي .

هناك تظاهرات خارج كبدية ل HCV مثل البورفيريا الجلدية والتهاب الأوعية النخري. (86)

موجودات الفحص السريري :(87)

حمامى راحية، عنكبوت وعائي، دوران جانبي، تبقرط أصابع، ضمور عضلي، ضمور خصيتين، تثدي، متلازمة نفق الرسغ، وذمة بالكاحل، تساقط الشعر، ضخامة كبدية وطحالية حبن.

التشخيص التفريقي(Differential Diagnosis (77)

-التهاب الكبد المناعي الذاتي .

-التهابات الكبد الفيروسية الأخرى .

-التهاب الكبد الدوائي.

5) الاستقصاءات التشخيصية: (78-79)

أ- مخبرياً:

-تعداد الكريات البيض - Anti_HCV -PT

- Gynotype وهو ضروري من أجل تحديد مدة العلاج حيث أن النمط (1_4) مدة العلاج فيه تكون سنة بينما الأنماط (2_3) مدة علاجها ستة أشهر.

-HCV RNA PCR.

-تحري وجود HIV,HBV مرافق .

-تحري قصة تعاطي كحول أو مخدرات أو أي قصة دوائية .

ب-الاستصقاءات التصويرية :ايكو البطن

ج-الإجراءات التداخلية :خزعة الكبد:

لا تعتبر من الاجراءات الالزامية قبل العلاج ولكنها ربما تكون مفيدة في تقييم شدة ونشاط الالتهاب,قد أوصى البعض باجراء خزعة الكبد في الحالات التالية :

-تشخيص غير واضح، وجود أمراض أو انتانات أخرى مرافقة، مريض مثبط مناعياً.

-مريض وضع على علاج في حال كون الأنريمات الكبدية طبيعية ولا توجد تظاهرات خارج كبدية**(80)**

رابعا: تشمع الكبد Cirrhosis:

1) لمحة عن تشمع الكبد:

- **تعريف التشمع:**

هو المرحلة النهائية لأي أذية كبدية مزمنة مهما كان سبب تلك الأذية والتي تنجم عن أسباب عديدة.

التشمع آفة غير قابلة للتراجع تكون الإصابة فيه منتشرة وليست موضعة فلا يمكن أن تحدث الأذية المزمنة تشمعا في فصيص كبدي وتعف عن الفصيصات المتبقية .

- **كيف يحدث التشمع :**

يؤدي العامل المؤذي المزمن إلى تخرب جزء من الخلايا الكبدية ليحل مكان هذه الخلايا نسيج ضام ليفي مما يؤدي إلى حدوث تليف يحصر بينه خلايا بعضها سليم وبعضها غير متأذ بشدة تبقى قادرة على التكاثر وتجديد نفسها مما يؤدي إلى ظهور خلايا لا تتمتع بالصفات التشريحية السليمة (الوعائية والصفراوية)التي تتمتع بها الخلايا الكبدية الطبيعية مشكلة ما يسمى بالعقيدات التجددية.**(81)**

يتميز التشمع من الناحية التشريحية المرضية بوجود عنصرين :

1-التليف.

2-العقيدات التجددية.

- **حجم الكبد:**

يمكن لحجم الكبد أن يكون: طبيعياً، ضامراً، متضخماً أو ضمورياً متضخم ويدعى Atrophic_Hypertrophic ويتميز بوجود مناطق متضخمة بالتناوب مع مناطق ضامرة.(82)

- **خزعة الكبد:**

يمكن لخزعة الكبد أن تفيد في تحديد أمرين:

1- تأكيد التشخيص.
2- التوجه نحو السبب الذي أدى لحدوث التشمع .

- **تصنيف التشمع :(83-84)**

اعتمد سابقا على حجم العقيدات التجددية في تصنيف التشمع حيث يقسم إلى :

1- تشمع صغير العقيدات:إذا كان حجم العقيدات <3ملم.
2- تشمع كبير العقيدات:إذا كان حجم العقيدات>3ملم.

ولكن تبين فيما بعد أن هذا التصنيف :

- لا يدل على سبب التشمع .
- لا يدل على الانذار .
- لا يدل على القدرة الوظيفية المتبقية للخلايا الكبدية .

لذلك تم اهمال هذا التصنيف وأصبح التصنيف المعتمد هو التصنيف المستند إلى السبب .

2) أسباب حدوث التشمع:(84-85-86)

يختلف السبب الأكثر شيوعا لحدوث التشمع تبعا للمنطقة الجغرافية حيث يعتبر الكحول السبب الأشيع لحدوث التشمع في بعض المناطق بينما يعتبر التهاب الكبد المزمن B السبب الأشيع في مناطق أخرى .

وتشمل أسباب التشمع :

1- الأسباب السمية والدوائية: الكحول والمواد السامة الدوائية :الانسمام بفيتامين A، الميتوتركسات، الأميوداورون، الألفا ميتيل دوبا.
2- الانتانات الفيروسية: خاصة التهابات الكبد الفيروسية المزمنة (C,B,B+D)
3- الأسباب المناعية الذاتية.
4- الآفات الوعائية الإحتقانية: كل ما يعيق العود الوريدي للكبد بصورة مزمنة مثل :قصور القلب الاحتقاني خاصة الأيمن، التهاب التامور العاصر، قصور مثلث الشرف، دسامات على مسير الأجوف السفلي، الداء الوريدي المركزي الساد، انسداد فوق الكبد (متلازمة بود كياري)، داء توسع الشعريات الوعائية الوراثي(داء أوسلر راندو).
5- الانسدادات الصفراوية المزمنة :

*داخل الكبد :التشمع الصفراوي البدئي.

*خارج الكبد :التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي ,الأورام السادة ,الحصيات المرارية المزمنة ,كيسات الطرق الصفراوية ,الانسداد الخلقي في الطرق الصفراوية .

6- الأسباب الاستقلابية الوراثية: الهيموكروماتوز, داء ويلسون ,عوز ألفا 1 أنتي تربسين,الداء الليفي الكيسي CF.

*اضطراي استقلاب الحموض الصفراوية والأملاح الصفراوية (داء Byler).

*اضطراب استقلاب الدسم: داء غوشر,عوز B ليبوبروتين في الدم .

*اضطراب استقلاب السكر: فركتوزيميا ,غالاكتوزيميا ,غليكوجينوز.

*اضطراب استقلاب الحموض الأمينية: تيروزينيميا ,اضطراب حلقة الأورنيتين.

*التهابات الكبد التشحمية اللاكحولية(Non AlcoholecSteatoHepatits(NASH يتطور التشمع لدى 20%من هؤلاء المرضى .

3) سير التشمع :

يمر المرض بمرحلتين :

أ-مرحلة المعاوضة أو المرحلة اللاعرضية: يكون 40%من مرضى التشمع ضمن هذه المرحلة حيث لا يتواجد لدى المريض أي أعراض وإنما يكشف التشمع صدفة أثناء فحص المريض لشكاية أخرى.(86)

ب-مرحلة انكسار المعاوضة أو المرحلة العرضية: وتتظاهر بأعراض التشمع التي سنأتي على ذكرها .

4) التظاهرات السريرية :

تنشأ الأعراض نتيجةحدوث أمرين :

أ-فرط توتر وريد الباب بسبب اضطراب حركية الدم الناجم عن التليف واضطراب البنية الهيموديناميكية للكبد .

ب-قصور الخلية الكبدية بسبب نقص الكتلة الوظيفية الفعالة للخلايا الكبدية وسنتحدث باختصار عن كل منهما :

أ- فرط توتر وريد الباب(86-85) Portal Hypertension

- **التعريف:** ارتفاع ممال الضغط (فرق الضغط)بين الجملة البابية والجملة الجهازية (الأجوف السفلي)لأكثر من 5ملم زئبقي.
- **الفيزيولوجيا المرضية:**يتحدد الضغط في الجملة البابية من خلال عاملين:

المقاومة تجاه الجريان، الصبيب الدموي.

حيث تزداد المقاومة ضمن أشباه الجيوب الدموية وذلك بسبب تضيقها الناتج عن التليف وهذا ما يسمى فرط توتر بابي داخل الكبد وفي مرحلة لاحقة عند حدوث التليف الحلقي والعقيدات التجددية يحدث ضغط على المسافة البابية وهذا ما يسمى فرط توتر بابي خارج الكبد وبالمحصلة تزداد المقاومة ضمن الجملة البابية كما يحدث ارتفاع كبير في الصبيب الدموي الحشوي(بسبب اضطراب وظيفة بعض العوامل الهرمونية والعصبية وفرط نتاج القلب الناتج عن ذلك).

- **التظاهرات السريرية :**

1- ضخامة الطحال:

- يتظاهر بحس ثقل في المراق الأيسر .
- ألم شديد في حال الضخامة الكبيرة والمفاجئة.
- أعراض فرط الطحالية (كدمات _نزوف_تأهب للإنتان _فقر دم)

2-الدوران الجانبي: حيث يسبب فرط توتر وريد الباب انفتاح المفاغرات وتوسع الأوعية التي تشكل الدورانات الجانبية والتي تلاحظ في ثلاث مناطق:

- في كل منطقة اتصال بين البشرة المالبيكية والبشرة الاسطوانية كما في الوصل المعدي المريئي-المستقيم-قبة المهبل.
- في الوريد جانب السري أو الوريد السري(الذي كان فعال في الحياة الجنينية)ويتجه من السرة نحو الذيل الخنجري والحافة الضلعية وفي الحالات الشديدة يأخذ شكل أشعة الشمس من السرة إلى المحيط ويسمى علامة رأس الميدوزا.
- خلف البرتوان :حيث تحصل مفاغرات بين الوريد الطحالي والوريد الكلوي الأيسر ويسمى الدوران الطحالي الكلوي .

3-الدوالي الهاجرة: مثل دوالي العفج ,الصائم ,الدقاق,الكولون,غار المعدة ,ضمن جوف البرتوان ,حول الطرق الصفراوية ,ضمن المثانة.

4-النزوف الهضمية:نتيجة دوالي المري أو الدوالي الهاجرة.

5-الحبن:ويظاهر بكبر حجم البطن,ألم بطني معمم,ضيق نفس,فقدان الشهية ,زيادة الوزن,وذمات محيطية ,فتق سري أو اربي.

ب- قصور الخلية الكبدية :(87-88-89)

- **التعريف:** مجموعة من التظاهرات التي تنجم عن تدني وظائف الخلية الكبدية.
- **الأسباب:** التشمع –التهاب الكبد الحاد –التهاب الكبد المزمن –التهاب الكبد الكحولي – التشحم الحملي الحاد-الآفات الوعائية مثل متلازمة بود كياري-الآفات الاقفارية-التنشؤات(نادرة).
- **أشكال القصور:**

- مزمن (آفات مزمنة كالتشمع)
- حاد(آفات حادة كالتهابات الكبد الحادة والآفات الاقفارية)

وحسب الفترة بين ظهور اليرقان والاعتلال الدماغي الكبدي يمكن التمييز بين شكلين :

أ- صاعق: أقل من خسمة عشر يوما .
ب- تحت صاعق: أكثر من خمسة عشر يوما.

- **الفيزيولوجيا المرضية :**

1- تراجع وظيفة التصنيع (تطاول زمن البروترومبين,نقص الألبومين).
2- تراجع وظيفة التصفية (تراكم المواد السامة في الجسم).
3- تراجع الوظيفة الصفراوية (ركودة صفراوية :ارتفاع البيلروبين المقترن).

- **التظاهرات السريرية :**

1- المريض لا عرضي :المريض في مرحلة المعاوضة ويكشف المرض صدفة .
2- الوهن الشديد :عرض غير نوعي (لكنه بارز)-غير معروف السبب.
3- اليرقان :نتيجة قصور الخلية الكبدية .
4- الاعتلال الدماغي الكبدي :نتيجة تراكم السموم في الدماغ.
5- النتن الكبدي :ينتج عن الحموض العطرية أثناء خروجها مع زفير المريض.
6- التظاهرات الجلدية:العنكبوت الوعائي- الحمامى الراحية- الأظافر البيضاء- تبقرط الأصابع.
7- العلامات التناسلية :عند الاناث:انقطاع الطمث –عقم .

عند الذكور:

- قصور أقناد(ضمور خصى –عقم-عنانة).

- متلازمة تأنث (تثدي –توزع أشعار أنثوي-سقوط الأشعارالذكرية).

8- متلازمة نزفية: بسبب: فرط الطحالية، سمية مباشرة للنقي، هشاشة وعائية بسبب المواد السامة، تطاول زمن PT ونقص عوامل التخثر.
9- فقر الدم: بسبب: انحلال بالوسط السمي، سمية مباشرة للنقي، النزوف الحاصلة، زيادة التخرب بفرط الطحالية.
10- متلازمة فرط الحركية الدورانية :

السبب :انفتاح المصرات ما قبل الشعرية وحدوث هبوط في المقاومة الوعائية فيحدث نقص في مستوى الدم في السرير الوعائي ويقوم القلب بالمعاوضة .

وتتظاهر بـ: زيادة الصبيب القلبي-تسرع النبض –هبوط الضغط.

11- نقص الأكسجة: بسبب نقص PO2 لوجود شنت فيزيولوجي مجهري أو حقيقي تشريحي ناتج عن توسع الأوعية .
12- التأهب للانتانات :

بسبب :اضطراب قدرة الخلايا متعددة النوى على البلعمة ونقص القدرة المناعية الخلوية بسبب فرط الطحالية وسمية الوسط .

13- نقص سكر الدم العفوي:

بسبب: انتان يقوم الجرثوم فيه باستهلاك السكر .

سرطانة HCC حيث تستهلك الطاقة بشكل كبير .

14- نقص تصفية الأدوية :

بسبب القصور وهذا يستدعي تخفيض جرعة الدواء أو ايقافه .

15- متلازمة احتباس مائي ملحي :

بسبب ارتفاع مستوى الرينين نتيجة لنقص استقلابه وزيادة انتاجه في الكلية وبالتالي يتفعل شلال الأنجيوتنسين وصولا إلى الألدوستيرون.

5) المخبريات:

تطاول PT أو INR-ارتفاع البيلروبين المباشر (اضطراب افرازه)

رحلان البروتين يظهر: - نقص الألبومين

- ارتفاع الغاما غلوبولين من نمط متعدد النسائل حيث يتجاوز مقدار الغاما غلوبولين في المصل 25غ/ل (الطبيعي 14_15)غ/ل .

نقص عوامل التخثر (خاصة العامل الخامس غير المعتمد على فيتامين K)

ناقلات الأمين :غالبا طبيعية أو مرتفعة بشكل خفيف .

صفات سائل الحبن :أصفر رائق قشي، عقيم إلا اذا اختلط بانتان، نتعي أي قليل البروتين (أصغر من 30غ/ل)، ممال البروتين فيه (أكثر أو يساوي 11غ/ل)، تعداد الخلايا لا يتجاوز 150 خلية ومعظمها خلايا توسفية ميزوتليالية من بطانة البرتوان.

نموذج تشايلد-بوغ Child pugh score :

تضمنت النسخة الأولية لمقياس تشايلد –تركوت-بوغ(90) متغيرين مستمرين هما الألبومين والبيليروبين الكلي وثلاث متغيرات جزئية هي الحبن والاعتلال الدماغي الكبدي والحالة التغذوية .

كان اختيار هذه المتغيرات الخسمة تجريبيا وكذلك الأمر فيما يتعلق بالقيم الحدية لهذه المتغيرات ثم ترتيب المتغيرات الخمسة والقيم الحدية لكل منها يتحدد في ثلاث مجموعات مختلفة ذات ثلاث شدات متزايدة (A,B,C) أعطي لكل متغير نقطة أو نقطتان أو ثلاثة ويحسب المقياس بجمع النقاط المعطاة لكل متغير من المتغيرات الخمسة وبالتالي فإن قيمته تتراوح بين 5-15.

من المقبول بشكل عام وجود اتفاق كامل أن المرضى الذين لديهم مقياس بين 5-8 ينتمون إلى المجموعة A .

والمرضى الذين لديهم مقياس بين 9-11 ينتمون إلى المجموعة B والمرضى الذين لديهم مقياس بين 12-15 ينتمون إلى المجموعة c.

المعيار	1	2	3
بيلروبين(ميكرومول/ل	أصغر من 34	34-50	أكبر من 50
ألبومين (غ/دل)	أكبر من 35	30-35	أصغر من 30
الحبن	غير موجود	موجود مسيطر عليه	غير مسيطر عليه
اعتلال دماغي كبدي	غير موجود	خفيف	شديد
الحالة التغذوية	جيدة	متوسطة	سيئة

الخطورة: A(5-8)B(9-11)C(12-15)

جدول رقم 1:مقياس Child_turcotte_pugh

تم اقتراح نسخة معدلة بعد 10 سنوات سميت مقياس تشايلد بوغ(90)

حيث تم استبدال الحالة التغذوية بزمن البروترومبين حيث يصعب تقييم الحالة التغذوية بشكل دقيق .

نشأت صعوبة ناجمة عن التعبير عن زمن البروترومبين بشكل مختلف في بلدان مختلفة حيث يتم التعبير عنها كقيمة زمنية بالثواني أو كنسبة مئوية للفعالية في البلازما الطبيعية .

اعتبر أن القيمة الحدية الأصلية لزمن البروترومبين 4 و6 ثانية تتناسب تقريبا مع نسبة مئوية 50 و40% بالتتالي ,ويتم أيضا تغير القيمة الحدية الأصغرية للألبومين من 30إلى 28 غ/ل يحسب المقياس بجمع النقاط المختلفة وتصنيفها في ثلاث مجموعات :

A(5-6)نقاط B(6-9)نقاط C(10-15)نقطة .

المعيار	1	2	3
بيلروبين(ميكرومول/ل	أقل من 2	2-3	أكثر من 3
ألبومين (غ/دل)	أكثر من 2,3	2,8-3,2	أقل من 2,8
الحبن	غير موجود	خفيف	شديد
اعتلال دماغي كبدي	غير موجود	خفيف درجة 2,1	شديد درجة 3-4
INR	أقل من 1,7	1,7-2,4	أكثر من 2,4

الخطورة : A(5-6)B(7-9)C(10-15) **جدول رقم 2:مقياس Child_pugh**

اعتبرت المتغيرات المتضمنة في مقياس تشايلد-بوغ غالبا كانعكاس لوظيفة الكبد التصنعية (الألبومين-زمن البروترومبين) ولوظيفة التصفية (البيلروبين الكلي)، ولا يتأثر الألبومين فقط بوظيفة الكبد التصنعية ولكنه يتأثر أيضا بالهروب عبر الحيز الوعائي وبالتصفية التي تزداد في حال حدوث نضح أو حبن اقترح مقياس تشايلد- بوغ بداية لتقييم الانذار في جراحة فرط توتر وريد الباب عند مرضى التشمع خلال الثلاثين سنة الأخيرة.

وكان الهدف الأساسي لهذا التطبيق هو تقسيم المرضى إلى مجموعات حسب الانذار حيث يستخدم بشكل عالمي بجانب سرير المريض كمشعر انذاري وضعي بسيط مع المشعرات الأخرى كمشعر Meld-score.(90)

القسم الثاني

القسم العملي

مخطط الدراسة العملية

الجزء الأول:منهج الدراسة:

عنوان الدراسة

خلفية الدراسة

هدف الدراسة

المواد والطرائق

نموذج الموافقة المستنيرة

استبيان الدراسة

الجزء الثاني:نتائج الدراسة:

توزع عينة الدراسة وفقا" لنوع الآفة الكبدية

دراسة علاقة نوع الالتهاب الكبدي مع وجود الحصيات المرارية

دراسة علاقة شدة الآفة الكبدية مع وجود الحصيات المرارية

دراسة علاقة عمر المرضى بالسنوات مع انتشار الحصيات المرارية

دراسة علاقة جنس المرضى مع انتشار الحصيات المرارية

دراسة علاقة العادات الشخصية للمرضى مع انتشار الحصيات المرارية

دراسة علاقة نتائج التحاليل المخبرية للمرضى مع انتشار الحصيات المرارية

دراسة علاقة وجود حبن عياني مع انتشار الحصيات المرارية

دراسة علاقة معايير **CHILD-PUGH** مع انتشار الحصيات المرارية

دراسة علاقة الموجودات الصدوية مع انتشار الحصيات المرارية

ملخص نتائج الدراسة

المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

التوصيات والمقترحات

المصادر والمراجع

الجزء الأول

منهج الدراسة

عنوان الدراسة**Title of study:**

انتشار الحصيات المرارية لدى مرضى الآفات الكبدية المزمنة.

The prevalence of gall stones in patients with chronic liver disease

خلفية الدراسة**Background**:

يشكل انتشار الحصيات المرارية حوالي 10% من عامة السكان في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية (1-2).

على الرغم من أن الحصيات المرارية غير عرضية غالباً إلا أنها قد تسبب بعض المشاكل الصحية وخاصة في حال وجود داء سكري مرافق أو تشمع كبدي (3-4).

بينت الدراسات زيادة انتشار الحصيات المرارية في حال وجود تشمع كبدي بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين (5-7) .

وبينت أن الانتشار يزداد بزيادة شدة التليف الحاصل في سياق التشمع الكبدي (6-7).

أكدت كل الدراسات أن انتشار الحصيات المرارية لدى مرضى التشمع الكبدي له علاقة بالجنس حيث أنه أشيع عند النساء مقارنة بالرجال وأشيع عند الرجال المصابين بالتشمع الكبدي مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين ومن العوامل المهمة درجة خلل الوظيفة الكبدية في سياق التشمع الكبدي وبينما تشكل العوامل الأخرى ومنها العمر ومشعر كتلة الجسم (BMI) أهمية أقل مقارنة مع الجنس (8).

يعود انتشار الحصيات المراريةلدى هؤلاء المرضى لوجود درجة من الخلل في وظيفةالكبد (9-10) والسبب في هذه الظاهرةغيرواضح تماماً ولكنه ربما يعود لتغير في افراز الأصبغة الصفراوية أو

لارتفاع في مستويات هرمون الاستروجين أوبسبب اضطراب في حركية المرارة نتيجة التليف الحاصل في سياق التشمع الكبدي (11).

والأسباب السابقة مشتركة أو كل منها على حدى.

على الرغم من الانتشار الشائع للآفات الكبدية المزمنة وخاصة التهاب الكبد الوبائي C بين عامة الناس إلا أن علاقتها بحدوث حصيات المرارة غير معروفة بشكل واضح ولذلك أجريت هذه الدراسة.

هدف الدراسة**Aim of study**:

الهدف البدئي دراسة انتشار الحصيات المرارية لدى مرضى الآفات الكبدية المزمنة(التهاب الكبد الوبائيB–التهاب الكبد الوبائيC–التشمع الكبدي في سياق المرضين السابقين) والهدف الثانوي العلاقة بين انتشار الحصيات المرارية ونوع الآفة الكبدية ودرجة خلل الوظيفة الكبدية لدى مرضى التشمع الكبدي بالاعتماد على معايير CHILD-PUGH.

المواد والطرائق**Materials and Methods**:

تصميم الدراسة**Design**:

هذه الدراسة هي دراسة مستقبلية، مقطعية مستعرضة.

مكان الدراسة**Setting**:

أجريت هذه الدراسة في كل منمشفيي الأسد الجامعي و المواساة الجامعي.

فترة الدراسة**Duration**:

مدة عام كامل بين 2014/8/1 وحتى 2015/7/31

المشاركين في الدراسةParticipants:

شملت عينة الدراسة مرضى الآفات الكبدية المزمنة المراجعين لكل من مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين خلال فترة الدراسة ووافقوا على الدخول فيها.

حجم العينةSamplesize:

بلغ عدد المشاركين508 مرضى.

معايير الاشتمال Inclusion criteria:

المرضى البالغين الذين تتراوح أعمارهم من18 حتى 80 سنة والذين لديهم آفات كبدية مزمنة (التهاب الكبد الوبائي B,التهاب الكبد الوبائي C,تشمع الكبد بسبب التهاب الكبد الوبائي Bأو C).

معاييرالاستبعادExclusion criteria:

- ❖ المرضى بأعمار أقل من 18 سنة.

فرضية الدراسة Study hypothesis:

أن انتشار الحصيات المرارية شائع لدى مرضى الآفات الكبدية المزمنة ويختلف الانتشار باختلاف الآفة الكبدية وباختلاف درجة خلل الوظيفة الكبدية لدى مرضى التشمع الكبدي.

جمع البياناتData collection:

اعتمد في جمع البيانات المطلوبة لإنجاز هذه الدراسة على المصادر التالية:

- **مراجعة أدبيات الدراسة:** تم الاعتماد على المعلومات المتاحة والتي تتعلق بموضوع الدراسة من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجلات العلمية المتخصصة، بالإضافة للنصوص الطبية في الكتب المنشورة.

- **بيانات استبيان الدراسة:**كان الاستجواب الدقيق المفصل هو المفتاح الأساسي للحصول على البيانات الأولية المتعلقة بالمرضى وفق نموذج الاستبيان المخصص لهذه الدراسة _راجع الملحق_، بالإضافة لتدوين البيانات التي تم الحصول عليها من طريقة العمل.

طريقة العمل:

I. تم أخذ الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم الأمراض الباطنية، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.

II. أخذت موافقة المرضى الطوعية للدخول في الدراسة، وضبط تحقيقهم لمعايير الاشتمال والاستبعاد.

III. تم ملء الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريض من قبل الطبيبة الدارسة، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المرضى.

IV. طريقة العمل عند الإدخال في الدراسة:

إجراء استجواب طبيوفحص فيزيائي كاملين.

إجراء التحاليل المخبرية المطلوبة من خلال سحب عينة دم محيطية.

إجراء تصوير صدوي للبطن "لتحري الحصيات المرارية، والموجودات الصدوية المرتبطة بالآفة الكبدية".

V. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

تحليل البياناتData analysis:

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام لوحة جدولية منالبرنامج المكتبي مايكروسوفت إكسل _ إصدار 2007(Microsoft Office Excel 2007).

استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، والحد الأدنى، والحد الأعلى، والنسبة المئوية.

أجريت الاختبارات الإحصائية الموافقة لكل متغير عند الحاجة لذلك،حيث تم اللجوء لاختبار كاي مربع Chi Square Testفي دراسة المتغيرات اللابارامترية، ولمقارنة المتوسطات الحسابية استخدم اختبار ستيودنت للعينات المستقلة Independent Samples T Test.

اعتبر المتغير المدروس له قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة مستوى الدلالة أقل أو تساوي 0.05 ($P \leq 0.05$) عند مستوى الثقة 95%.

القضايا الأخلاقيةEthical issues:

لم تتضمن الدراسة توجيه أية أسئلة حساسة، ولم تحمل طريقة العمل خطراً على المريض.

استخدمت البيانات في الدراسة بشكل مرمّز، مما يغفل الإشارة إلى هوية المريض.

كانت النتائج المخبرية متوافرة لطاقم الدراسة، وللمريض المشارك في الدراسة.

كانت تؤخذ موافقة المريض وفقاً للنموذج الموجود في ملحق الدراسة.

نموذج الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي لدراسة انتشار الحصيات المرارية لدى مرضى الآفات الكبدية المزمنة في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل أن تتخذوا قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية :

- سيتم الإطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم وإجراء بعض التحاليل.
- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المستشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليديا في المستشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم المشترك و توقيعه : اسم الطبيب وتوقيعه:

استبيان الدراسة

رقم الإضبارة : **تاريخ القبول : / / 201**

المشفى : المواساة الأسد الجامعي

الاسم : الجنس : ذكر أنثى

العمر : الحالة الاجتماعية :

العادات الشخصية : التدخين : نعم لا الكمية :

الكحول : نعم لا الكمية :

أخرى :

السوابق المرضية :

السوابق الدوائية :

التحاليل المخبرية:

ALB: AST: ALT:

CHO: TG: ALP:

GLU: GGT:

DB:INR TB:

الحبن(وجوده وكميته):

اعتلال دماغي(وجوده ودرجته):

معيارCHILD-PUGH:

التصوير بالأمواج فوق الصوتية للبطن:

قياس جدار المرارة :
عدد الحصيات المرارية:
حجم أكبر الحصيات المرارية:
قياس الطحال:
قطر وريد الباب في سرة الكبد:
علامات تشمع الكبد(ضخامة كبد- ضخامة طحال –عدم انتظام سطح الكبد)

الجزء الثاني

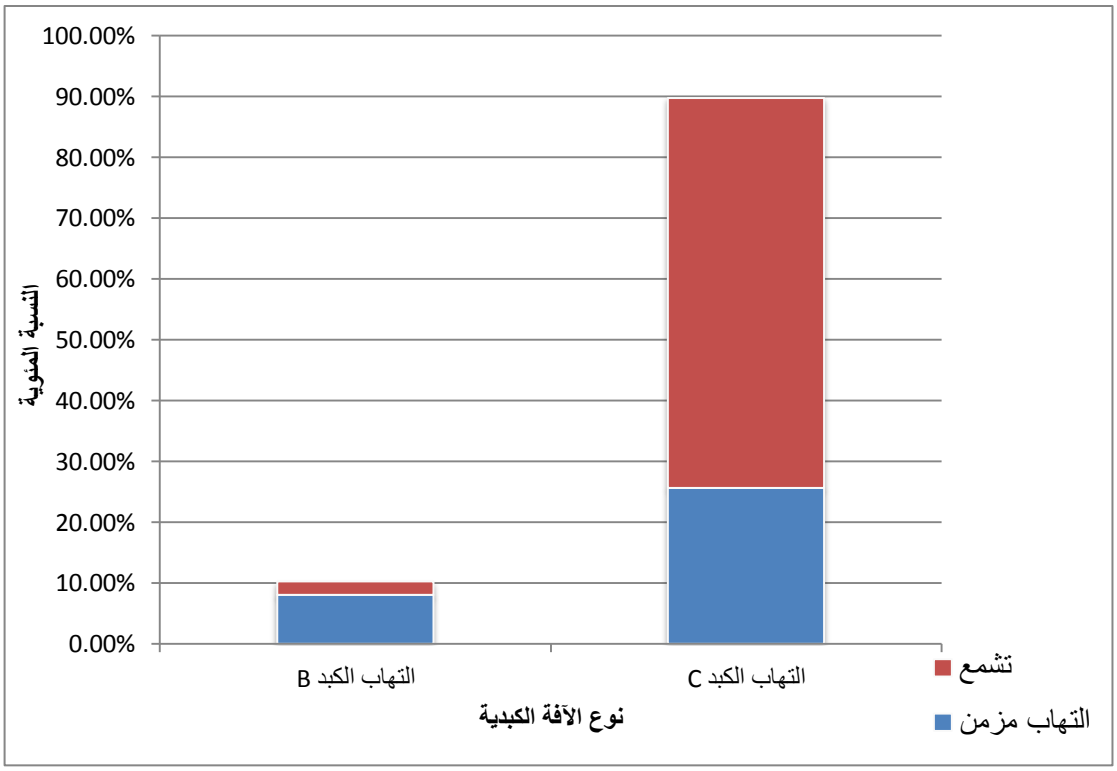
نتائج الدراسة

توزع عينة الدراسة وفقاً لنوع الآفة الكبدية:

بلغ حجم عينة الدراسة 508 مرضى، ووزعت العينة وفقا" لنوع الآفة الكبدية في الجدول (1).

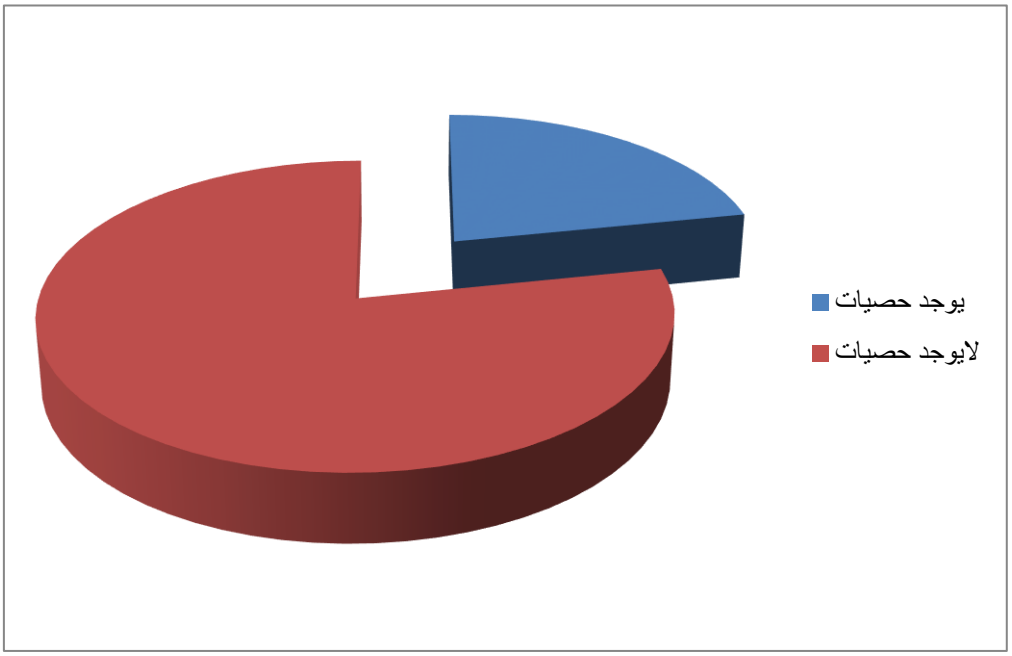
الجدول (1) توزع عينة الدراسة وفقا"لنوع الآفة الكبدية:

	التهاب كبد B	التهاب كبد C	المجموع
التهاب مزمن	(%8.07) 41	(%25.59) 130	(%33.66) 171
تشمع	(%2.17) 11	(%64.17) 326	(%66.34) 337
المجموع	(%10.24) 52	(%89.76) 456	(%100) 508



المخطط (1) توزع عينة الدراسة فقا لنوع الآفة الكبدية

وجدت حصيات مرارية لدى 111 مريضا" في عينة الدراسة وبنسبة مئوية بلغت 21.85% من مجمل العينة.



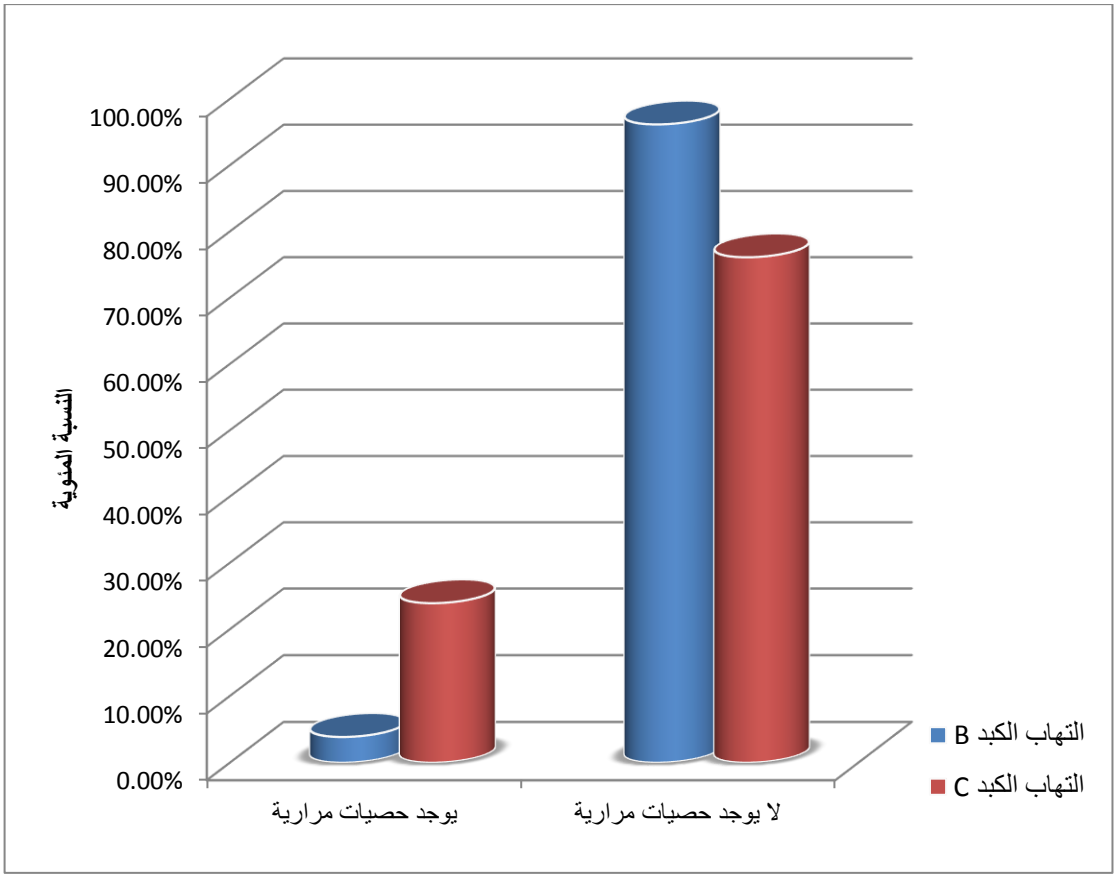
المخطط (2) يبين نسبة انتشار الحصيات المرارية لدى المرضى في عينة الدراسة.

دراسة علاقة نوع الالتهاب الكبدي مع وجود الحصيات المرارية:

يبين الجدول (2) توزع عينة الدراسة وفق لنوع الالتهاب الكبدي، ونجد أن انتشار الحصيات المرارية أعلى لدى مرضى التهاب الكبد C مقارنة بمرضى التهاب الكبد B وأظهر التحليل الإحصائي أن الفارق بينهما كان هاماً مع قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05.

الجدول (2) انتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة وفقاً لنوع الآفة الكبدية.

	العدد	يوجد حصيات	لا يوجد حصيات
التهاب الكبد B	52	(%3.85) 2	(%96.15) 50
التهاب الكبد C	456	(%23.9) 109	(%76.1) 347



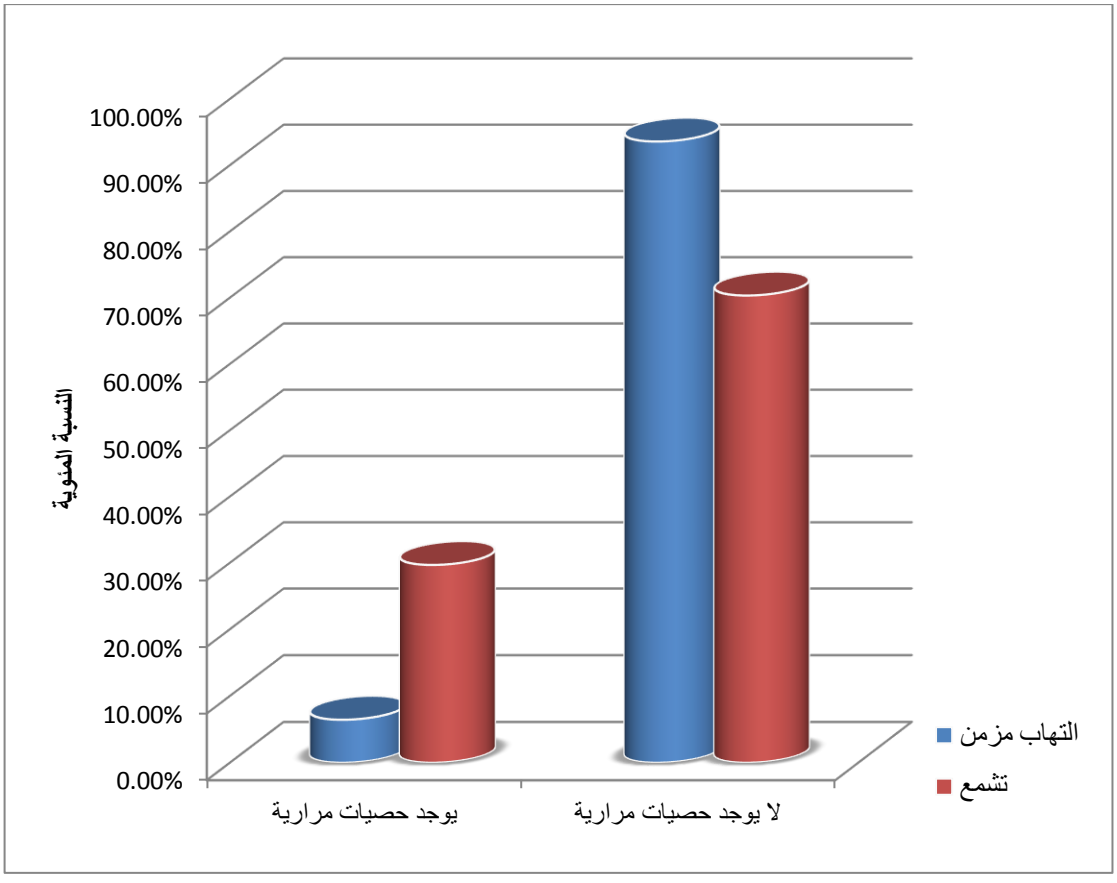
المخطط (3): يبين النسب المئوية لانتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة حسب نوع الالتهاب الكبدي

دراسة علاقة شدة الآفة الكبدية مع وجود الحصيات المرارية:

يبين الجدول (3) توزع عينة الدراسة وفق شدة الآفة الكبدية، حيث نلاحظ أن النسبة المئوية لانتشار الحصيات المرارية كانت أعلى في مرحلة تشمع الكبد وبفارق هام إحصائياً (P<0.05) عن النسبة المئوية في مرحلة الالتهاب المزمن.

الجدول (3) انتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة وفقاً لشدة الآفة الكبدية.

	العدد	يوجد حصيات	لا يوجد حصيات
التهاب مزمن	171	(%6.43) 11	(%93.57) 160
تشمع	337	(%29.67) 100	(%70.33) 237



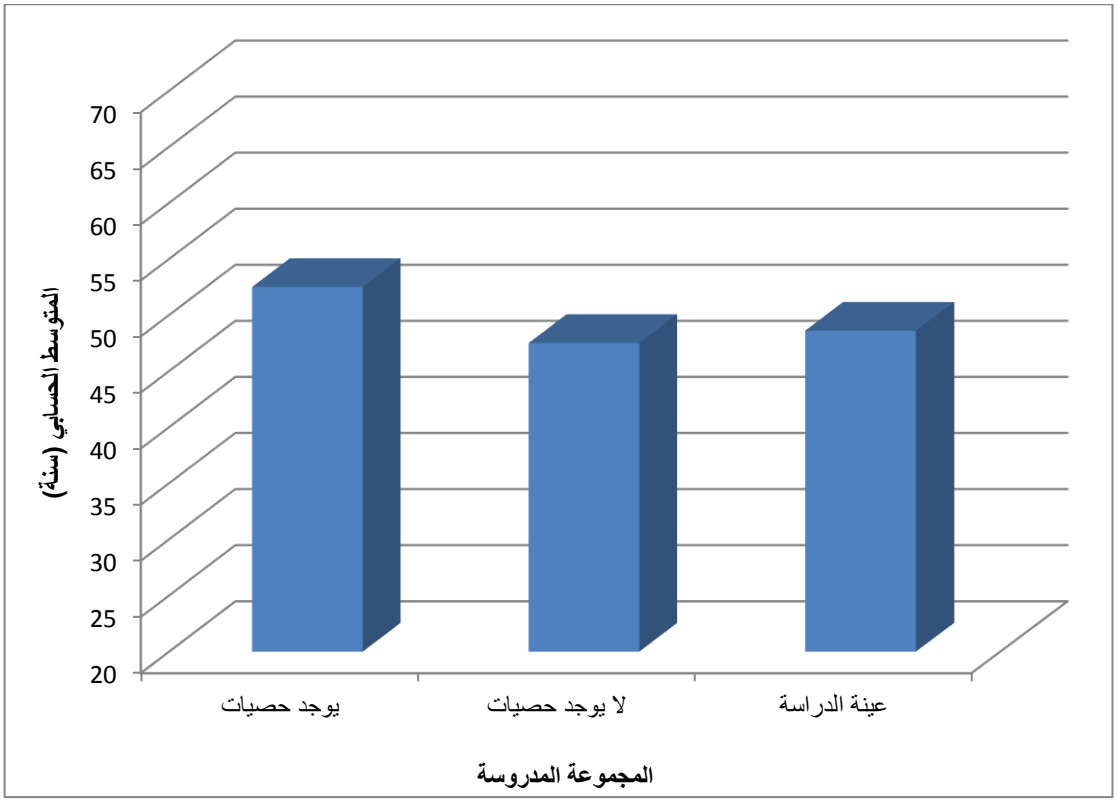
المخطط (4): يبين النسب المئوية لانتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة حسب شدة الآفة الكبدية

دراسة علاقة عمر المرضى(بالسنوات) مع انتشار الحصيات المرارية:

يبين الجدول (4) خصائص عمر المرضى في عينة الدراسة، وأظهر التحليل الإحصائي وجود فارق هام (P<0.05) بين متوسطي العمر في مجموعة "يوجد حصيات مرارية" ومجموعة "لا يوجد حصيات"، ويوضحه المخطط (5).

الجدول (4) يبين خصائص عمر المرضى في عينة الدراسة حسب المجموعات المدروسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
يوجد حصيات	111	22	71	52.5	11.9
لايوجد حصيات	397	21	69	47.5	10.4
العينة كاملة	508	21	71	48.6	11.1



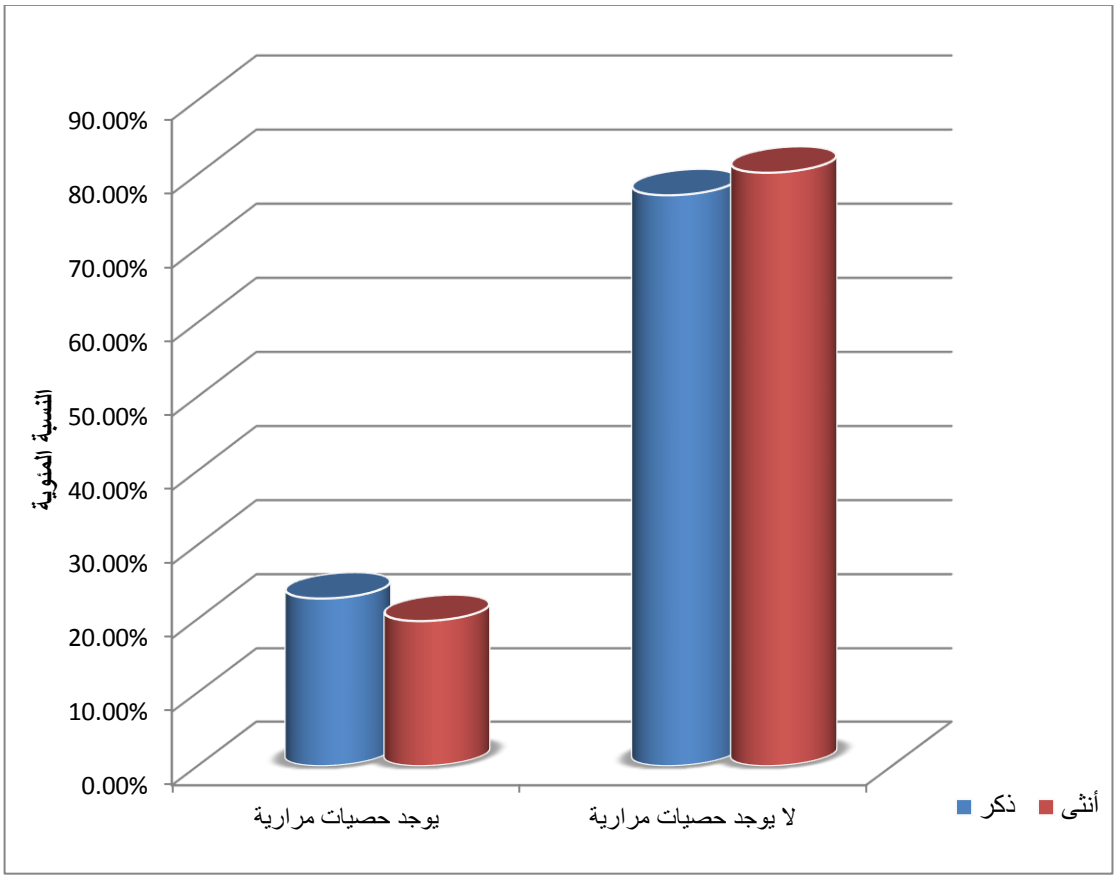
المخطط (5) يبين مقارنة المتوسط الحسابي لعمر المرضى (بالسنوات) بين مجموعات الدراسة

دراسة علاقة جنس المرضمع انتشار الحصيات المرارية:

تم تبويب النتائج في الجدول (5)، ونلاحظ من الجدول أن تواجد الحصيات كان أعلى لدى الذكور ولكن من دون وجود فارق هام إحصائياً (P>0.05).

الجدول (5) انتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة وفقاً لجنس المريض

	العدد	يوجد حصيات	لا يوجد حصيات
ذكر	351	(%22.79) 80	(%77.21) 271
أنثى	157	(%19.75) 31	(%80.25) 126



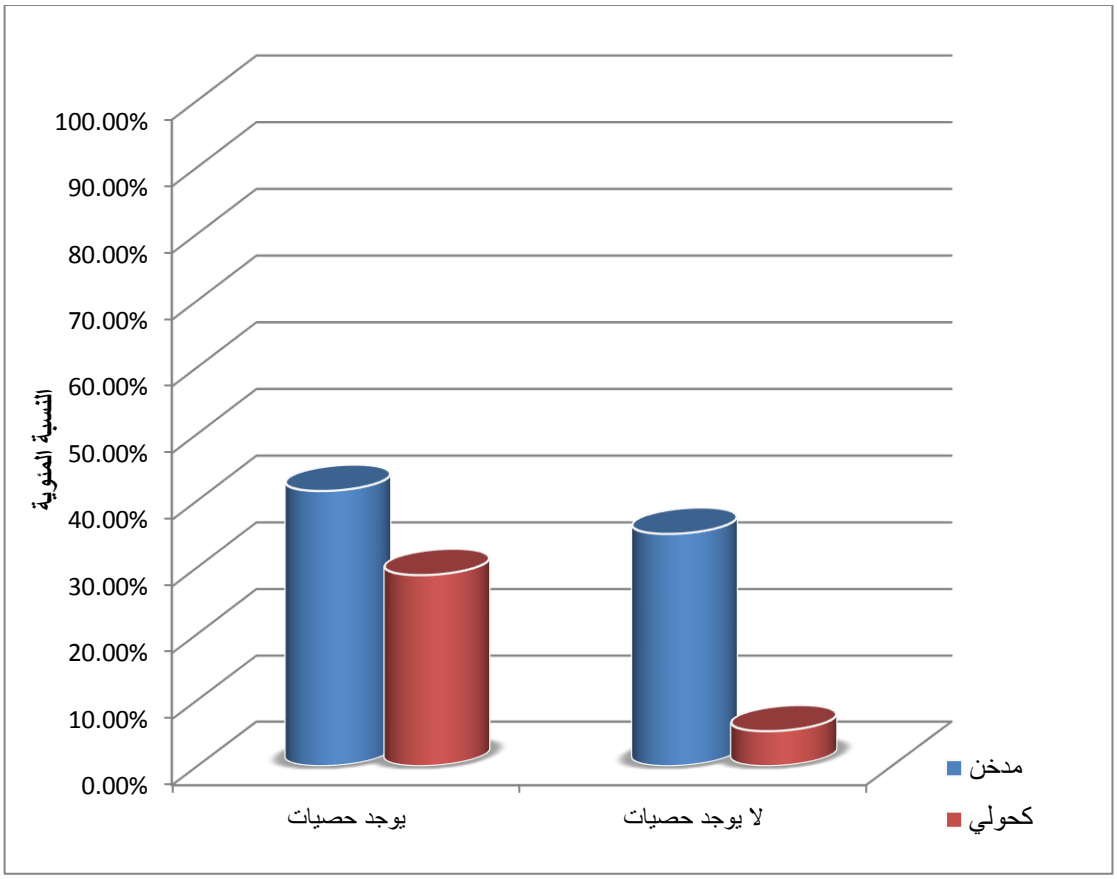
المخطط (6): يبين النسب المئوية لانتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة حسب جنس المريض

دراسة علاقة العادات الشخصية للمرضمع انتشار الحصيات المرارية:

تظهر النتائج المسجلة في الجدول (6). وبالتحليل الإحصائي كان تناول الكحول من قبل المريض له أهمية في تواجد الحصيات (P<0.05)، أما التدخين لم يكن له أهمية إحصائية على الرغم من أن تكرار التدخين لدى مرضى الحصيات أعلى.

الجدول (6) يبين توزع العادات الشخصية في عينة الدراسة وفق المجموعات المدروسة

المجموعة	العدد	مدخن	كحولي
يوجد حصيات	111	(%41.44) 46	(%28.83) 32
لايوجد حصيات	397	(%35.01) 139	(%5.29) 21
العينة كاملة	508	(%36.42) 185	(%10.43) 53



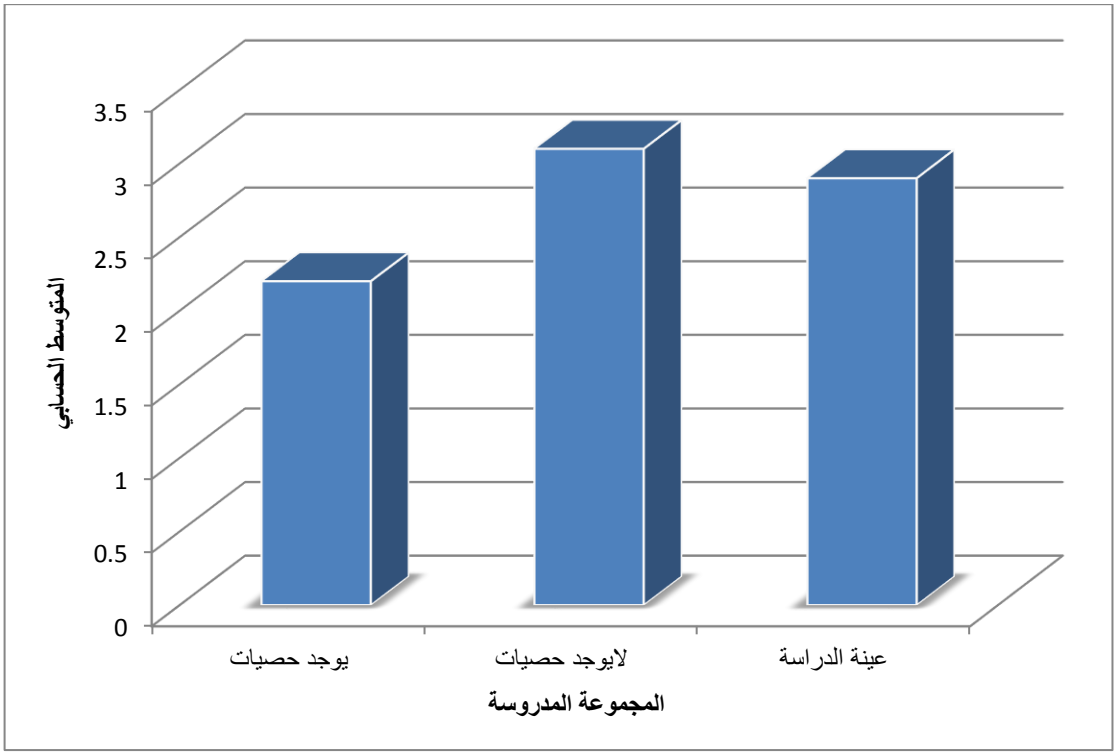
المخطط (7): يبين النسب المئوية لانتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة وفق العادات الشخصية للمرضى

دراسة علاقة نتائج التحاليل المخبرية للمرضى مع انتشار الحصيات المرارية:

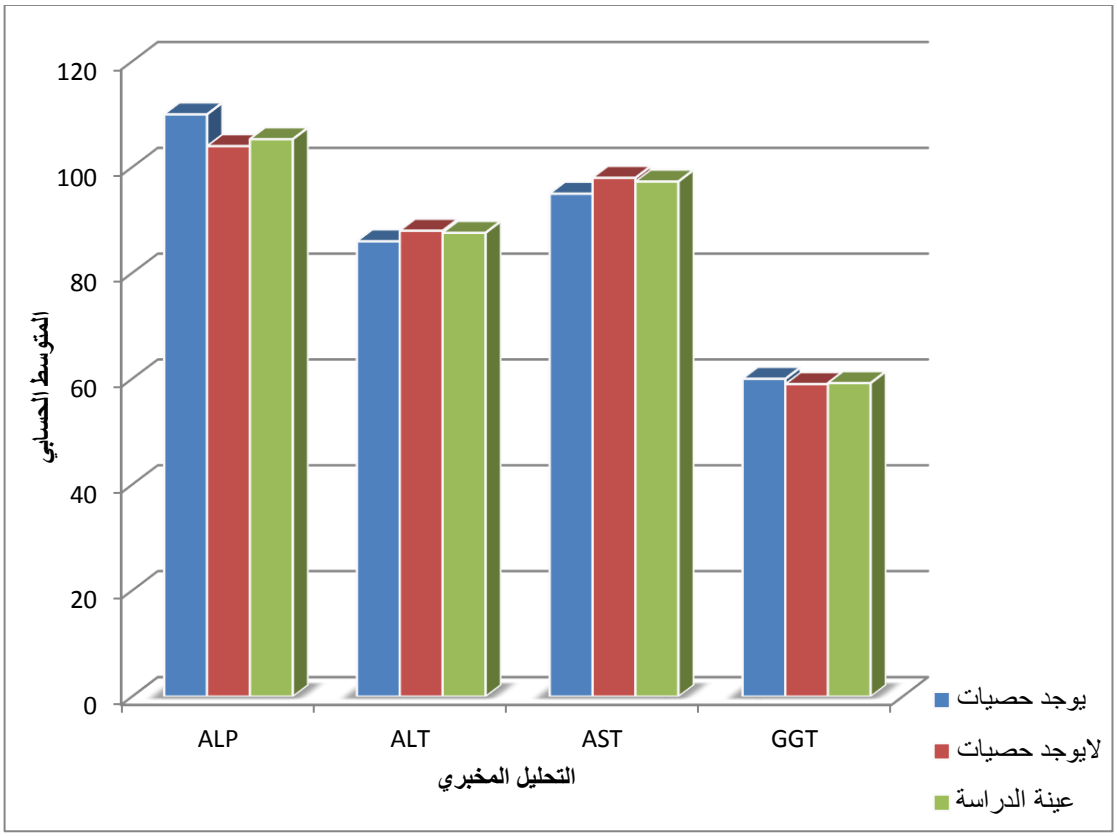
يبين الجدول (7) النتائج المسجلة للتحاليل المخبرية المجراة للمرضى والمتعلقة بالوظيفة الكبدية، وبإجراء التحليل الإحصائي للنتائج كان المتوسط الحسابي لقيمة الألبومين هو الوحيد الذي له أهمية إحصائية (P<0.05) مع تواجد قيم أقل لدى المريضات اللواتي لديهن حصيات مرارية.

الجدول (7) يبين المتوسط الحسابي لنتائج التحاليل المخبرية لدى المرضى في عينة الدراسة

	يوجد حصيات	لا يوجد حصيات	العينة	قيمة P
الألبومين	**1.2±2.2**	**1.6±3.1**	**1.4±2.9**	**P<0.05**
ALP	48.2±110	46.6±104	47.2±105.3	P>0.05
ALT	64.4±86	66.2±88	64.8±87.6	P>0.05
AST	80.2±95	86.4±98	83.2±97.3	P>0.05
GGT	67.8±60	62.2±59	65.4±59.2	P>0.05



المخطط (8) يبين مقارنة المتوسط الحسابي لقيم الألبومين لدى المرضى وفق المجموعات المدروسة



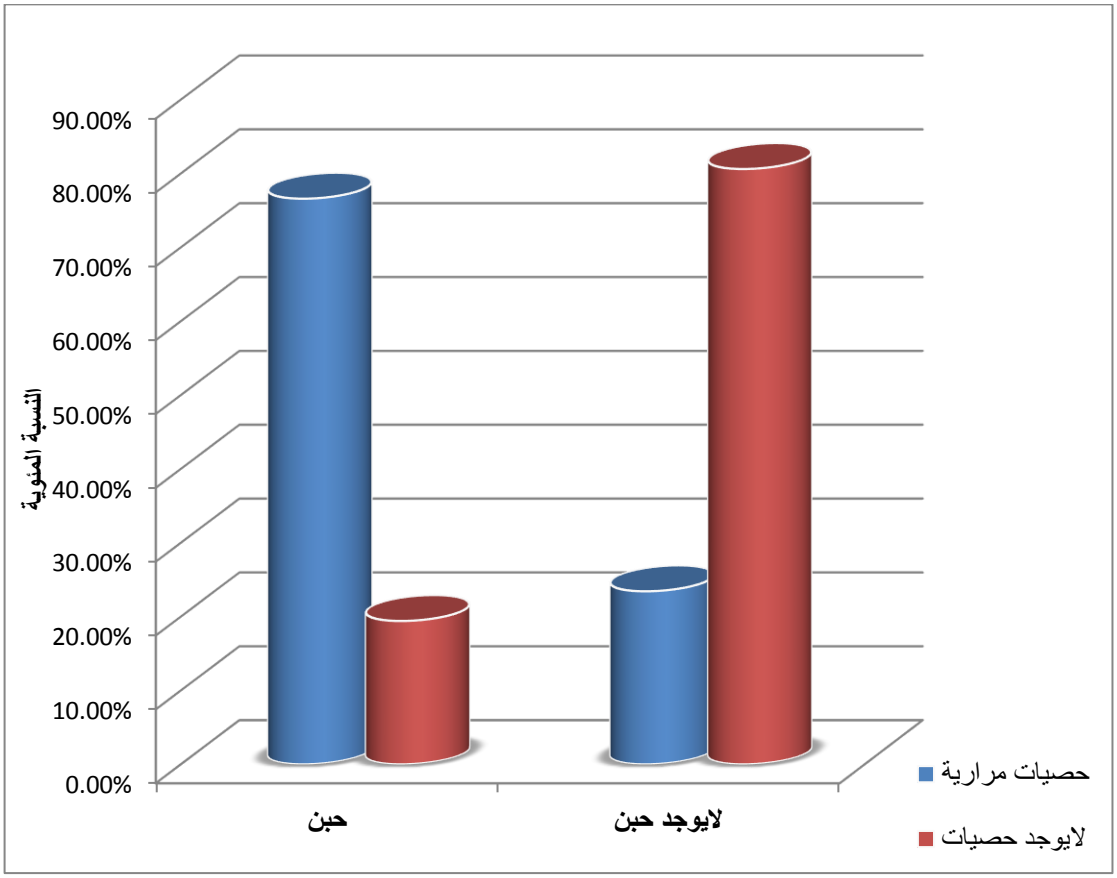
المخطط (9) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية للتحاليل المخبرية لدى مرضى الدراسة

دراسة علاقة وجود حبن عياني مع انتشار الحصيات المرارية:

تم الاستقصاء عن وجود حبن عياني لدى المرضى ويبين الجدول (8) النسب المئوية المسجلة، وبعد إجراء التحليل الإحصائي المناسب وجد أن الفارق بين المجموعتين هام ($P<0.05$)، ومن جدول التكرارات فإن وجود الحبن يعد عامل خطر لتطور الحصيات المرارية.

الجدول (8): نتائج الاستقصاء عن وجود حبن لدى المرضى في عينة الدراسة

	يوجد حصيات	لا يوجد حصيات	العينة
يوجد حبن	(%76.58) 85	(%19.4) 77	(%31.89) 162
لا يوجد حبن	(%23.42) 26	(%80.6) 320	(%68.11) 346
المجموع	(%100) 111	(%100) 397	(%100) 508



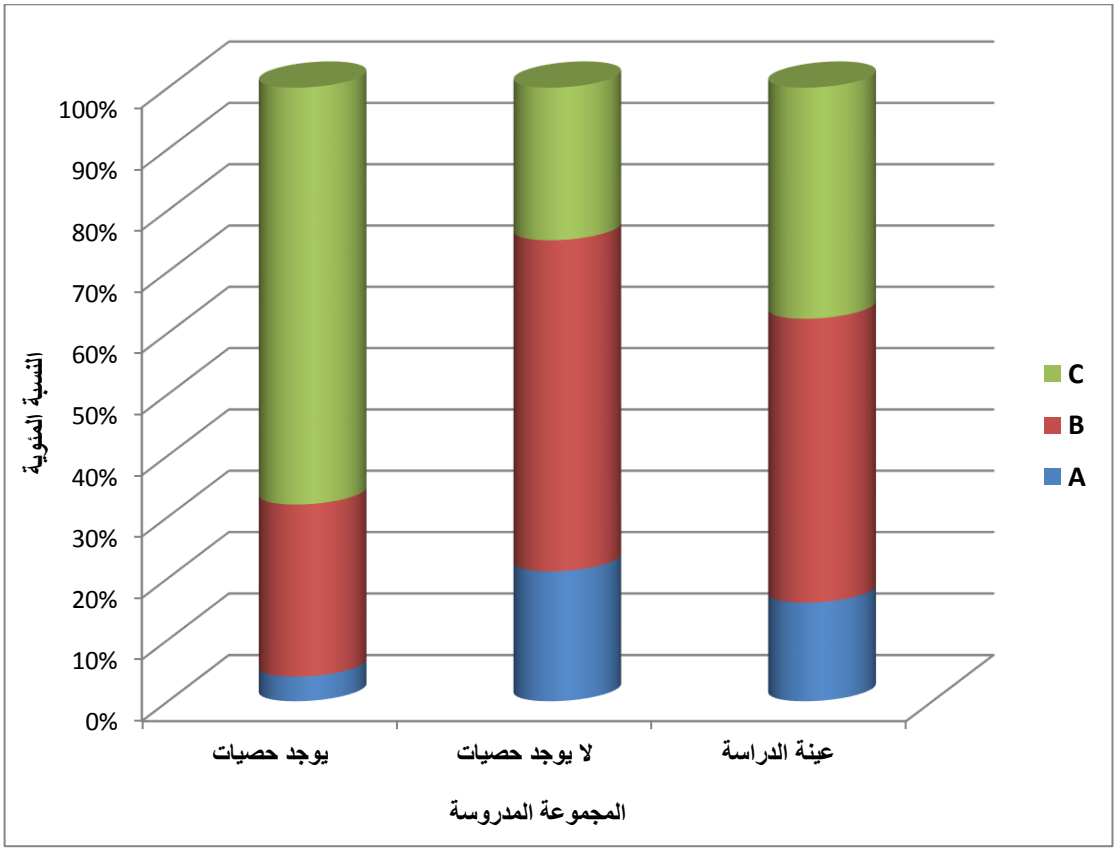
المخطط (10): يبين النسب المئوية لانتشار الحصيات المرارية في عينة الدراسة حسب وجود حبن عياني

دراسة علاقة معايير CHILD-PUGH مع انتشار الحصيات المرارية:

تم تبويب نتائج الاستقصاء عن معايير CHILD-PUGH لدى مرضى الدراسة في الجدول (9)، وقد كان الفارق بين مجموعتي وجود الحصيات المرارية أو عدم وجودها هاماً إحصائياً مع قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05.

الجدول (9) نتائج الاستقصاء عن معايير CHILD-PUGH لدى مرضى الدراسة

	يوجد حصيات (n=100)	لا يوجد حصيات (n=237)	العينة (n=337)
A	(%4) 4	(%21.1) 50	(%16.02) 54
B	(%28) 28	(%54.01) 128	(%46.29) 156
C	(%68) 68	(%24.89) 59	(%37.69) 127



المخطط (11) يبين مقارنة النسب المئوية لمعايير CHILD-PUGH حسب المجموعات المدروسة

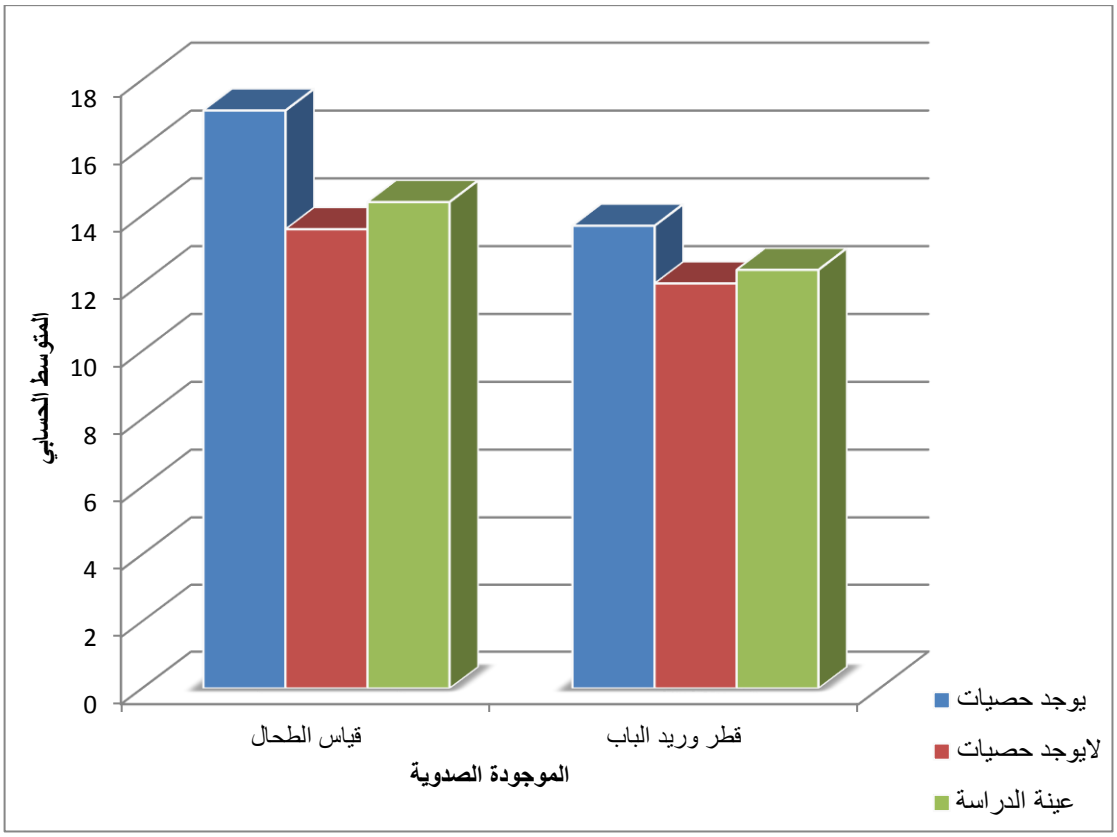
دراسة علاقة الموجودات الصدويةمع انتشار الحصيات المرارية:

أجري تصوير صدوي لكل المرضى في عينة الدراسة ويبين الجدول (10) علاقة الموجودات الصدوية مع انتشار الحصيات المرارية.

كان الفارق بين مجموعتي وجود الحصيات المرارية وعدم وجودها هاماً بالنسبة لكل الموجودات المدروسة مع قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05.

الجدول (10) يبين نتائج الموجودات الصدوية لدى مرضى الدراسة

الموجودات الصدوية	يوجد حصيات (n=111)	لا يوجد حصيات (n=397)	العينة (n=508)
قياس الطحال	1.6±17.1	1.7±13.6	1.7±14.4
قطر وريد الباب	1.4±13.7	3.2±12.0	1.8±12.4
ثخانة جدار المرارة	(%82.88) 92	(%27.46) 109	(%39.57) 201



المخطط (12) يبين مقارنة المتوسطات الحسابية للموجودات الصدوية لدى مرضى الدراسة

ملخص نتائج الدراسة:

بلغ حجم العينة المدروسة508 مرضى لديهم آفات كبدية مزمنة وبلغ متوسط العمر لديهم48,6± 11,1 سنة بأعمار مابين18حتى 85 سنة ولوحظ وجود فارق هام بين متوسطي العمرلدى مرضى الحصيات مقارنة مع المرضى بدون وجود الحصيات.

-بلغت نسبة انتشار الحصيات المرارية (21,85%)من مجمل العينة .

-تواجدت الحصيات لدى المرضى الذكور أكثر من تواجدها لدى المرضى الاناث لكن بدون فارق احصائي هام.

-بلغت نسبة مرضى التهاب الكبد c (89,76%) من مجمل العينة المدروسة بينما بلغت نسبة مرضى التهاب الكبد البائي (10,23%) من مجمل العينة.

-تواجدت الحصيات المرارية بنسبة أعلى عند مرضى التهاب الكبد c (23,9%) مقارنة مع مرضى التهاب الكبد البائي (3,85%) .

-زادت نسبة انتشار الحصيات المرارية في مرحلة التشمع الكبدي (29,67%) مقارنة مع مرحلة الالتهاب المزمن وذلك بفارق احصائي هام (P<0.05).

-تبين بدراسة العادات الشخصية أن تناول الكحول له قيمة احصائية هامة لتواجد الحصيات المرارية بينما لم يكن للتدخين قيمة احصائية على الرغم من أن تكرار التدخين كان أعلى لدى مرضى الحصيات المرارية .

-تبين بدراسة نتائج علاقة التحاليل المخبرية للمرضى مع انتشار الحصيات المرارية بأن المتوسط الحسابي للألبومين هو الوحيد ذو القيمة الاحصائية الهامة (P<0.05) مع تواجد أقل لدى المرضى الذين لديهم حصيات مرارية .

-تبين أن وجود الحبن يشكل عامل خطورة لتطور الحصيات المرارية وذلك بعد اجراء التحليل الاحصائي المناسب حيث كانت (P<0.05) بالمقارنة ما بين مجموعة تواجد الحصيات ومجموعة عدم تواجدها.

-تبين وجود فارق احصائي هام (P<0.05) لجميع الموجودات الصدوية (قطر وريد الباب-قياس الطحال-ثخانة جدار المرارة) لدى مرضى الحصيات المرارية مقارنة مع مجموعة عدم تواجد الحصيات.

-تبين بدراسة معايير ***CHILD-PUGH*** أن تواجد الحصيات المرارية يزداد بزيادة شدة الأذية الحاصلة وفقا" للمعايير حيث أن نسبة انتشار الحصيات المرارية لدى مرضى التشمع الكبدي بالمرحلة A كانت (4%) بينما تشكل لدى مرضى التشمع الكبدي بالمرحلة B (28%) وفي المرحلة c (68%) وجميعها ذات قيم احصائية هامة مقارنة مع مجموعة مرضى التشمع الذين ليس لديهم حصيات مرارية .

المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:

1-الدراسة المصرية 2012:

Prevalence of Gall Stones in Egyptian Patients with ChronicLiver Disease National Liver Institute, Menoufiya University

				دراستنا
عدد المرضى			1260مريض	508مريض
الجنس	ذكور	مجمل العينة	(%74)931	(%69.06)351
		مجموعة الحصيات	(%20.7)193	(%22.79)80
		مجموعة اللاحصيات	(%79.26)738	(%77.21)271
	اناث	مجمل العينة	(%26)329	(%30.90)157
		مجموعة الحصيات	(%24.92)82	(%19.75)31
		مجموعة اللاحصيات	(%75.07)247	(%80.25)126
العمر الوسطي للمرضى		مجمل العينة	11.7±47.7	11.1±48.6
		مجموعة الحصيات	9.9±52	11.9±52.5
		مجموعة اللاحصيات	11.9±46.5	10.4±47.5
طرفي العمر			86-17 سنة	85-18 سنة
توزع العينة وفقا" لنوع الآفة	التهاب كبد مزمن	التهاب كبد B	(%2.06)26	(%8.07)41
		التهاب كبد C	(%19.76)249	(%25.59)130
	تشمع كبدي	التهاب كبد B	(%17.85)225	(%2.17)11
		التهاب كبد C	(%60.31)760	(%64.17)326
نسبة الحصيات في مجمل العينة			(%21.8)275	(%21.85)111

توزع الحصيات تبعا" لنوع الالتهاب المزمن(سواء ترافق بتشمع أو لا)	التهاب كبد B	مجموعة الحصيات	(%10.4)26	(%3.85)2
		مجموعة اللاحصيات	(%89.6)225	(%96.15)50
	التهاب كبد C	مجموعة الحصيات	(%24.7)249	(%23.9)109
		مجموعة اللاحصيات	(%75.3)760	(%76.1)347
توزع الحصيات تبعا" لشدة الآفة الكبدية	التهاب مزمن دون تشمع	مجموعة الحصيات	(%4)17	(%6.43)11
		مجموعة اللاحصيات	(%96)393	(%93.57)160
	تشمع كبدي	مجموعة الحصيات	(%30.5)258	(%29.67)100
		مجموعة اللاحصيات	(%69.5)592	(%70.33)237
علاقة نتائج التحاليل المخبرية مع انتشار الحصيات المرارية	ALB	مجموعة الحصيات	0.78±2.24	1.2±2.2
		مجموعة اللاحصيات	1.5±3.15	1.6±3.1
	ALP	مجموعة الحصيات	50±100	48.2±110
		مجموعة اللاحصيات	52±108	46.6±104
	ALT	مجموعة الحصيات	56.71±53.29	64.4±86
		مجموعة اللاحصيات	86.2±73.23	66.2±88
	AST	مجموعة الحصيات	96.29±87.04	80.2±95
		مجموعة اللاحصيات	167.01±128.54	86.4±98
	GGT	مجموعة الحصيات	58±59	67.8±60
		مجموعة اللاحصيات	67±60	62.2±59
معايير CHILD-PUGH	A	مجموعة الحصيات	(%9.2)7	(%4)4
		مجموعة اللاحصيات	(%11.6)69	(%21.1)50

	B	مجموعة الحصيات	(%18)33	(%28)28
		مجموعة اللاحصيات	(%25.2)149	(%54.01)128
	C	مجموعة الحصيات	(%36.8)218	(%68)68
		مجموعة اللاحصيات	(%63.2)374	(%24.89)59
الموجودات الصدوية	ثخانة جدار المرارة	مجموعة الحصيات	(%33.8)250	(%82.88)92
		مجموعة اللاحصيات	(%66.2)490	(%27.46)109

2-الدراسة الباكستانية 2010:

Cholelithiasis in hepatic cirrhosis: Evaluating the role of risk factors

Zamir Butt, QurratulainHyder

.Pakistan Institute of Medical Sciences (PIMS), Islamabad, Pakistan

			الدراسة الباكستانية	دراستنا
عدد المرضى			206مريض	508مريض
الجنس	ذكور	مجمل العينة	(%58.70)121	(%69.06)351
		مجموعة الحصيات	(%22.31)27	(%22.79)80
		مجموعة اللاحصيات	(%77.68)94	(%77.21)271
	اناث	مجمل العينة	(%41.30)85	(%30.90)157
		مجموعة الحصيات	(%27.05)23	(%19.75)31
		مجموعة اللاحصيات	(%72.94)62	(%80.25)126
العمر الوسطي للمرضى		مجمل العينة	9.9±53.3	11.1±48.6
		مجموعة الحصيات	9.7±57.3	11.9±52.5
		مجموعة اللاحصيات	9.1±52.3	10.4±47.5
طرفي العمر			85-30 سنة	85-18 سنة
نسبة تواجد الحصيات في مجمل العينة			(%24.3)50	(%21.85)111
توزع الحصيات تبعا" لنوع الآفة الكبدية	التهاب كبد B	مجموعة الحصيات	(%22.22)4	(%3.85)2
		مجموعة اللاحصيات	(%77.77)14	(%96.15)50
توزع الحصيات تبعا"لنوع الآفة الكبدية	التهاب كبد C	مجموعة الحصيات	(%24.59)46	(%23.9)109
		مجموعة اللاحصيات	(%75.40)141	(%76.1)347

علاقة وجود الحبن مع انتشار الحصيات المرارية	متواجد	مجموعة الحصيات	%25.64	%76.88
		مجموعة اللاحصيات	%74.35	%19.4
	غير متواجد	مجموعة الحصيات	%50	%23.42
		مجموعة اللاحصيات	%50	%80.6
معايير CHILD-PUGH	A	مجموعة الحصيات	(%4)2	(%9.2)7
		مجموعة اللاحصيات	(%20.5)32	(%11.6)69
	B	مجموعة الحصيات	(%28)14	(%18)33
		مجموعة اللاحصيات	(%54.5)85	(%25.2)149
	C	مجموعة الحصيات	(%68)34	(%36.8)218
		مجموعة اللاحصيات	(%25)39	(%63.2)374
الموجودات الصدوية	قياس الطحال	مجموعة الحصيات	1.7± 17.3	1.6± 17.1
		مجموعة اللاحصيات	1.8± 13.4	1.7± 13.6
	قطر وريد الباب	مجموعة الحصيات	1.4± 13.5	1.4± 13.7
		مجموعة اللاحصيات	6.4± 11.9	3.2± 12
	ثخانة جدار المرارة	مجموعة الحصيات	(%25)45	(%82)92
		مجموعة اللاحصيات	(%25)39	(%27.46)109

3-الدراسة الايرانية 2014:

Cholelithiasis in hepatic cirrhosis: Evaluating the role of risk factors

.Pakistan Institute of Medical Sciences (PIMS), Islamabad, Pakistan

			الدراسة الايرانية	دراستنا
عدد المرضى			6079مريض	508مريض
الجنس	ذكور	مجمل العينة	(%57.1)3462	(%69.06)351
		مجموعة الحصيات	(%0.76)25	(%20.79)80
		مجموعة اللاحصيات	(%99.24)3437	(%77.21)271
	اناث	مجمل العينة	(%42.9)2677	(%30.90)157
		مجموعة الحصيات	(%1.14)26	(%19.75)31
		مجموعة اللاحصيات	(%98.86)2591	(%80.25)126
العمر الوسطي للمرضى		مجمل العينة	17.1± %42.71	11.1±48.6
		مجموعة الحصيات	16.57±55.91	11.9±52.5
		مجموعة اللاحصيات	19.42±42.46	10.4±47.5
طرفي العمر			82-18 سنة	85-18 سنة
نسبة تواجد الحصيات في مجمل العينة			95مريض(0.8%)	111مريض(21.85%)
توزع الحصيات تبعا"لنوع الآفة الكبدية	التهاب كبد B	مجموعة الحصيات	(%1.8)1	(%3.85)2
		مجموعة اللاحصيات	(%98.19)61	(%96.15)50
	التهاب كبد C	مجموعة الحصيات	(%0)0	(%23.9)109
		مجموعة اللاحصيات	(%10)6	(%76.1)347

4-الدراسة الباكستانية 2014:

HEPATITIS C–A RISK FACTOR FOR GALLSTONE DISEASE

Syed Inamullah Shah, Sajida Shah, Abdul Hannan*

*Department of Surgery, Fauji Foundation Hospital, *Department of Radiology, Combined Military Hospital, Rawalpindi*

			الدراسة الباكستانية	دراستنا
عدد المرضى			2000مريض	508مريض
الجنس	ذكور	مجمل العينة	1066(53.5%)	351(69.06%)
		مجموعة الحصيات	307(28.79%)	80(22.79%)
		مجموعة اللاحصيات	749(70.26%)	271(77.21%)
	اناث	مجمل العينة	934(46.7%)	157(30.90%)
		مجموعة الحصيات	189(20.23%)	31(19.75%)
		مجموعة اللاحصيات	745(79.76%)	126(80.25%)
العمر الوسطي للمرضى		مجمل العينة	41.66±10.11	48.6±11.1
طرفي العمر			19-66سنة	18-85 سنة
نسبة الحصيات في مجمل العينة			496(24.8%)	111(21.85%)
توزع العينة وفقا"لنوع الآفة الكبدية	التهاب كبد C ايجابي	مجموعة الحصيات	373(37.3%)	109(23.9%)
		مجموعة اللاحصيات	627(62.7%)	347(76.1%)
	التهاب كبدC سلبي	مجموعة الحصيات	133(13.30%)	2(3.85%)
		مجموعة اللاحصيات	867(86.7%)	50(96.15%)

التوصيات والمقترحات:

1-أظهرت دراستنا العلاقة بين انتشار الحصيات المرارية وبين الآفات الكبدية المزمنة حيث بينت أن انتشار الحصيات أعلى لدى مرضى التهاب الكبد c مقارنة مع مرضى التهاب الكبد B وأظهرت أيضا" زيادة نسبة انتشار الحصيات المرارية بزيادة شدة الأذية الحاصلة في سياق التشمع الكبدي.

2-بينت دراستنا أيضا" أن تناول الكحول له قيمة احصائية هامة لتواجد الحصيات المرارية بينما لم يكن للتدخين قيمة احصائية هامة على الرغم من أن تكرار التدخين كان أعلى لدى مرضى الحصيات المرارية ولذلك ينصح باجراء دراسات مستقبلية بنطاق أوسع تبين بشكل واضح العلاقة بين التدخين وانتشار الحصيات المرارية.

3-تبين في دراستنا أن الحبن يشكل عامل خطورة لتطور الحصيات المرارية وبفارق احصائي هام ولكن ذلك تعارض مع الدراسات العالمية المجراة لذا لابد من اجراء دراسات مستقبلية على نطاق أوسع تظهر هذه العلاقة.

4-بما أن انتشار الحصيات المرارية أشيع عند الاناث وله علاقة بهرمون الاستروجين لذا ينصح بالابتعاد عن استخدام موانع الحمل الفموية والمعالجة المعيضة بالاستروجين قدر المستطاع.

5-بما أن الحصيات المرارية تحدث العديد من الاختلاطات المهددة للحياة كالتهاب البنكرياس والتهاب الطرق الصفراوية الصاعد وهذه الخطورة تزداد بوجود أذية كبدية لذا ينصح بالكشف عن وجود الحصيات المرارية لدى هؤلاء المرضى والتدبير المناسب لها.

6-وكذلك فإن معظم حالات سرطان المرارة تكون مضاعفة لوجود الحصيات المرارية وتشكل أورام المرارة السليمة 5% من المرارة المستأصلة جراحيا" لذا ينصح أيضا"بالكشف عن هذه الحصيات وتدبيرها.

المصادر والمراجع References:

1-*etiology of liver disease. Digestion 1997;58:29*

Marschall, Einarsson C. Gallstone disease. J Intern Med.2009 .

2-*symptom of gallstone disease: A mendelian randomization study. Hepatology. 2013*

3-*Specialist, MD - Gastroenterology Medical ReviewerArvydasVanagunasCurrent2015*

4-*HoKJ, Lin XZ, Yu SC, Chen JS, Wu CZ.Cholelithiasis in Taiwan.Gallstone characteristics, bile lipid composition, and role of beta-glucuronidase.1995;40(9):1963–1973. doi: 10.1007/BF02208665. [PubMed][Cross Ref]*

5-*Primary Medical Reviewer. Gregory Thompson, MD - Internal Medicine 2010*

Shaffer EA. Gallstone disease:

6- *Epidemiology of gallbladder stonedisease.*

Best Pract Res ClinGastroenterol. 2006

7-*Shaffer E.Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Gastroenterol.,2006; 20: 981.*

8 -*Lambou-Gianoukos S, Heller SJ.Lithogenesisand bile-*

metabolism. SurgClin North Am 2009

9- Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. GastroenterolClin North Am. 2010; 39(2): 157 – 169

10-*Heuman..DM..Cholelithiasis…Medscape website.http://emedicine.medscape.com/article/175667-overview#showall.*

Updated May 13, 2013.Accessed July 23, 2013.

11-*Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic)*

Best.Pract.Res.ClinGastroenterol…2006;20(6):1075–1083. doi:.bpg.2006.05.009. [PubMed][Cross Ref]

12-Hope..WW.Open.cholecystectomy..Medscape website.http://emedicine.medscape.com/article/1582261-overview.

Updated January 8, 2013.Accessed July 23, 2013.

13-Sherwinter.DA.Laparoscopic.cholecystectomy..Medscape website.http://emedicine.medscape.com/article/1582292-overview.

Updated May 2013. Accessed July 23, 2013

14-Portincasa.P,MoschettaA,Palasciano.G..Cholesterol.gallstone disease.Lancet.2006;368(9531):230–239. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69044-2. [PubMed][Cross Ref]

15-Benvegnù L, Noventa F, Chemello L, Fattovich G, AlbertiA

Prevalence and incidence of cholecystolithiasis in cirrhosis andrelation

16-Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res ClinGastroenterol. 2006;20(6):981–996. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004. [PubMed][Cross Ref]

17-Brady WJ,Aufderheide TP, Tintinalli JE. In: Tintinalli'sEmergencyMedicineStudy Guide. 6. Tintinalli JE KG, Staphczynski JS, editor. New York-Hill; 2004. Cholecystitis and Biliary Colic; pp. 561–565.

18-Pagliarulo M, FornariF,Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F, Grigolon, et

of diabetic patients. Dig Liver Dis. 2004; 36(2): 130 – 134Stroffolini T, SagnelliMele A, Cottone C, Almasio PL; Italian

19-Hospitals' Collaborating Group. HCV infection is a risk factor forgallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiologic survey. J Viral Hepat 2007;14:618–23

20- Park JH, Kim TN, Lee SH. The prevalence and risk factors of gallstones in Korean patients with liver cirrhosis.Hepatogastroenterology. 2013; 60: 123

21-Wittenburg H, Lammert F. Genetic predisposition to gallbladder stones.Semin Liver Dis. 2007;27(1):109–121. doi: 10.1055/s-2006-960174. [PubMed][Cross Ref]

22-Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? CurrGastroenterol Rep. 2005140.10.1007/s11894-005-0051-8.[PubMed][Cross Ref]

23-Acalovschi M, Buzas C, Radu C, Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic

24-Chen CY, Lu CL, Lee PC, Wang SS, Chang FY, Lee SD. The risk factors for gallstone disease-among-senior-citizens:-an-Oriental-study. Hepatogastroenterology.1999;46(27):1607–1612. [PubMed]

Hung SC, Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Risk factors associated-25-

.with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population-based study

.BMC Gastroenterol.2011; 11: 111

26-Lu SN, Chang WY, Wang LY, Hsieh MY, Chuang WL, Chen SC, Su WP, Tai TY, Chen CJ. Risk factors for gallstones among Chinese in Taiwan.A community sonographic survey.J ClinGastroenterol.1990;12(5):542–546. doi: 10.1097/00004836-199010000-00011. [PubMed][Cross Ref]

Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix27-

Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease

.JAMA. 2005; 293(3): 330 – 339

Dhiman RK, Chawla YK. Is there a link between oestrogentherapy28- .

.and gallbladder disease? Expert Opin Drug Saf. 2006; 5(1): 117 – 129

Etminan M, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Oral contraceptive29- .

.and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study. CMAJ

.904 – 899 :(8)183 ;2011

30- Liew PL, Lee YC, Huang MT, Lin YC, Lee WJ. Gallbladder disease among obese :(patients in Taiwan.Obes Surg. 2007; 17(3

31-Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Etheredge GD, Yang CC, Yeh YH, Wu HS, Chou DA, Yueh SK. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population.of.Taiwan:.an.epidemiological.survey.J GastroenterolHepatol.2006;21(11):1737[PubMed][Cross Ref]

32-Nobili V, Day C. Childhood NAFLD: a ticking time-bombGut. 200910.1136/gut.2009.184465. [PubMed][Cross Ref]

33-Mendez Sanchez N, Uribe Esquivel M, JessurunSolomou J, CerveraCeballos E, Bosques Padilla F. Epidemiology of gallstone disease in Mexico. Rev Invest Clin. 1990. pp. 48–52. [PubMed]

Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss.Eur J Gastroentero34.

Hepatol. 2000; 12(12): 1347

Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass35-

*-index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: A .men*delian *randomization study. Hepatology. 2013; 58(6): 2133 – 2141*

36-Ostrowska L, Czapska D, KarczewskiJK.Body weight gain as the major risk factor of cholelithiasis in women and an important risk factor in man.RoczAkad Med Bialymst.2005;50(Suppl 1):54–56. [PubMed]

37-Liu CM, Tung TH, Liu JH, Lee WL, Chou P.A community-based epidemiologic study on gallstone disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan.Dig Dis. 2004;22(1):87–91. doi: 10.1159/000078740. [PubMed][Cross Ref]

38-medscape 2010Butt Z, Hyder Q. Cholelithiasis in hepatic cirrhosis: evaluating.

Abu-Eshy SA, Mahfouz AA, Badr A, El Gamal MN, Al-Shehri M .

39-Salati MI, et al. Prevalence and risk factors of gallstone disease in ahigh altitude Saudi population. East Mediterr Health J. 2007; 13(4

aluation of gallbladder motility in patients with liver cirrhosis 40-

relationship to gallstone formation. Dig Dis ScLi CP, Hwang SJ, Lee FY, Chang FY,

41- Toosi FS, Ehsanbakhsh AR, TavakoliMR.Asymptomaticgallstones and . related risk factors in Iran.Hepatogastroenterol 2011.

42-Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, EL. Dietary carbohydrates andglycaemic load and the incidence of symptomatic gall stone disease in men./gut.2003.031435.[PMC.free article][PubMed][Cross Ref]

43- incidence of ,SA. Physical activity, maternal metabolic measures gallbladder sludge or stones duringpregnancy: A Randomized Trial. Am .Perinatol 2014;31:39–48

44-Tazuma S, Kajiyama G, Mizuno T, Yamashita G, Miura H, Kajihara T, Hattori Y, Miyake H, Nishioka T, Hyogo H. et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy.ClinGastroenterol.1998;26(4):287–291..doi: 10.1097/00004836-199806000-00015. [PubMed][Cross Ref

45- Hou L, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Weiss JM, Yang G, et .
al. Anthropometric measurements, physical activity,
and the risk.gallstone disease in Chinese women. Ann
Epidemiol. 2009;

46-Misciagna G, Leoci C, Guerra V, Chiloiro M, Elba S, Petruzzi J, Mossa A, Noviello MR, Coviello A, Minutolo MC. et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. Eur J GastroenterolHepatol. 1996;8(6):585–593. doi: 10.1097/00042737-199606000-00017. [PubMed][Cross Ref]

;47-Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. Postgrad Med J. 2001;77(906):221–229. doi: 10.1136/pmj.77.906.221. [PMC free article][PubMed][Cross Ref]

48-Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis.J Long Term Eff Med.Implants.2005;15(3):329–338..doi:
10.1615/JLongTermEffMedImplants.v15.i3.90. [PubMed][Cross Ref]

49-Ayantunde AA, Agrawal A. Gallstone ileus: diagnosis and management. World J Surg2010;31(6):1292–1297. [PubMed]

50-Meshikhes AW.Asymptomatic gallstone in the laparoscopic. R CollSurgEdinb.2002;47(6):742–748. [PubMed]

51-Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: what it was, what it is, what it will be. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 2012;3(2):7–20.

52-Gonzalez M, Toso C, Zufferey G, Roiron T, Majno P, Mentha G, Morel P.
When should cholecystectomy be practiced? Not always an easy decision. Rev
Med Suisse.2006;2(70):1586–1592. [PubMed]

53-Merican I, Guan R, Amarapuka D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, Hasnian SS, Leung N, Lesmana L, Phiet PH. et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J GastroenterolHepatol.2000;15(12):1356–1361. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.0150121356.x. [PubMed][Cross Ref]

54-.Chotiyaputta W, LokAS.Hepatitis B virus variants.Nat Rev
GastroenterolHepatol.2009;6:453–462. doi: 10.1038/nrgastro.2009.
[PubMed][Cross Ref]

55-Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A, Stöffler-Meilicke M, Schäfer JH,
ZidekW, Gerlich WH, Thiel E. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape
mutant following rituximab therapy. Blood.1930;10:102. [PubMed]

56-.Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med. 2008;75:881–889. [PubMed]

57-Starkman SE, MacDonald DM, Lewis JC, Holmes EC, Simmonds P. Geographic and species association of hepatitis B virus genotypes in non-human primates. Virology.2003;314:381–393. [PubMed]

58-.Lok AS, McMahon BJ.Chronic hepatitis B. Hepatology.2007;45:507–539. [PubMed].

59-.Quintero A, Martínez D, Alarcón De Noya, Costagliola A, Urbina L, González

in Afro-Venezuelan populations. Arch Virol.2002;147:1829–1836. [PubMed]

60-.World Health Organization.International travel and health. Hepatitis B. Available from: http://www.who.int/ith/diseases/hepatitisB/en/

61-Allain JP, Mihaljevic I, Gonzalez-Fraile MI, Gubbe K, Holm-Harritshøj L, Garcia JM, Brojer E, Erikstrup C, Saniewski M, Wernish L, Bianco L, Ullum H, Candotti D, Lelie N, Gerlich WH, Chudy M. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection. Transfusion. 2013. doi: 10.1111/trf.12096. [Epub ahead of print] [PubMed]

62-Hsing1 A, Gao Y, McGlynn K, Niwa S, Zhang M, Han T, Wang B, Chen sakoda1 L, Shen M, Zhang B, Deng J and Rashid A. Biliary tract cancer and stones in relation to chronic liver conditions: A population-based study in Shanghai, China. Int. J. Cancer,2007; 120:1981–1985.

63-.Allain JP. REVIEW ARTICLE: Occult hepatitis B virus infection Hepatitis B Annual 2009; 14-30. Available from: http://www.hepatitisbannual.org

64-.Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. Clin Liver Dis. 2010;14:1–21, vii. [PubMed]

65-. Epidemiology of hepatitis B and C viruseshttp://www.who.int/ith/diseases/hepatitisB/en/

66-.Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update. Hepatology.2009;50:1–36

67-.Ruiz-Tachiquín ME, Valdez-Salazar HA, Juárez-Barreto V, Dehesa-Violante M, Torres J, Muñoz-Hernández O, Alvarez-Muñoz MT. Molecular analysis of hepatitis B virus "a" determinant in asymptomatic and symptomatic Mexican carriers. Virol.2007;4:6. [PMC free article][PubMed]

68-.Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schüttler CG, Wend UC, Willems WR, Glebe D. Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. Dig Dis. 2010;28:116–125. [PubMed]

69-Pezzano SC, Torres C, Fainboim HA, Bouzas MB, Schroder T, Giuliano SF, Paz S, Alvarez E, Campos RH, Mbayed VA. Hepatitis B virus in Buenos Aires, Argentina: genotypes, virological characteristics and clinical outcomes. ClinMicrobiol Infect. 2011;17:223–231. [PubMed]

Abu-Eshy SA, Mahfouz AA, Badr A, El Gamal MN, Al-Shehri MY70-

Salati MI, et al. Prevalence and risk factors hepatitis n

high altitude Saudi population. East Mediterr Health J. 2007; 13

71-Kaplan PM, Greenman RL, Gerin JL, Purcell RH, Robinson WS. DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. J Virol.1973;10:995–1005. [PMC free article][PubMed]

72-.Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection.Nat Rev Immunol.2005;5:215–229. [PubMed]

73-.Gutiérrez C, Devesa M, Loureiro CL, León G, Liprandi F, Pujol FH. Molecular and serological evaluation of surface antigen negative hepatitis B virus infection in blood donors from Venezuela.J Med Virol.2004;73:200–207. [PubMed]

74-.Wang Y. Scotomas in molecular virology and epidemiology of hepatitis C virus.World J Gastroenterol.2013;19:7910–7921. [PMC free article][PubMed

75-.Epidemiology of hepatitis C virus infection.World JGastroenterol.2007;13:2436–2441. [PMC free article][PubMed]

76-Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis.Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection.JAMA.1967;10:365–373. doi:.1001/jama.1967.03120180053006. [PubMed][Cross Ref]

77-.MohdHanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology.2013;57:1333–1342. [PubMed]

78-.Fallahian F, Najafi A. Epidemiologyof hepatitis C in theMiddle Eastmedscape

79-.Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2010;81:1351–1357. [PubMed]

80-.Bozorgi SH, Ramezani H, Nooranipour M, Ahmadi M, Baghernejad A, Mostajeri A, Kargar-Fard H, Sadri M, Alavian SM. Risk factors of viral hepatitis: yet to explore. TransfusApher Sci. 2012;47:145–149. [PubMed]

81-.Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet.2011;378:571–583. [PMC free article][PubMed

82-.Zamani F, Sohrabi M, Poustchi H, Keyvani H, Saeedian FS, Ajdarkosh H, Khoonsari M, Hemmasi G, Moradilakeh M, Motamed N, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in amol city, north of iran: a population-based study (2008-2011) Hepat Mon. 2013;13:e13313. [PMC free article][PubMed]

83-.Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection.N Engl J Med. 2001;345:41–52. [PubMed]

84-.Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences andtrends. Semin Liver Dis. 2000;20:1–16. [PubMed]

85-.Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. Am J Gastroenterol.pubmed2009

86-.Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. Liver Int. 2010;30:1094–1102. [PubMe]

87-.Fritz E, Hammer J. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis are linked to impaired quality of life and psychological distress. Eur J GastroenterolHepatol. 2009;21:460–465. [PubMed]]

88-.Centers for Disease Control and Prevention.Chronic Liver Disease and Cirrhosis.Accessed May 27, 2014. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/fastats/liver-disease.htm

89-.Scolapio JS, Ukleja A, McGreevy K, Burnett OL, O'Brien PC. Nutritional problems in end-stage liver disease: contribution of impaired gastric emptying and ascites. J ClinGastroenterol.2002;34:89–93. [PubMed

*90-Assessment of Prognosis of **Cirrhosis** - Medscapehttp://www.medscape.com/viewarticle/572659*